

Coordinador:  
Manuel Alcántara Villar



**iun**  
Universidad  
Internacional  
de Andalucía  
**A**

# Alergología Práctica para Médicos



[www.unia.es](http://www.unia.es)





# ALERGOLOGÍA PRÁCTICA PARA MÉDICOS

**Manuel Alcántara Villar**  
Coordinador

*“A efectos de transparencia, le informamos que GSK ha colaborado en la financiación de la presente publicación. No obstante, GSK no ha intervenido en el diseño de la publicación ni en la selección de los autores por lo que no se hace responsable ni suscribe los contenidos del mismo o las manifestaciones libremente expresadas por los autores/ponentes. GSK recomienda siempre la utilización de sus productos de acuerdo con la ficha técnica aprobada por las autoridades sanitarias”*

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

COORDINACIÓN DE LA EDICIÓN:  
D. MANUEL ALCÁNTARA VILLAR

COPYRIGHT DE LA PRESENTE EDICIÓN:  
Universidad Internacional de Andalucía

COPYRIGHT: Los autores

FECHA: 2015

EDICIÓN: 500 ejemplares

ISBN: 978-84-7993-275-6

DEPÓSITO LEGAL: SE 1133-2015

DISEÑO: Francisco Javier Lobo Domínguez  
MAQUETACIÓN: Rafael Moyano

FOTOGRAFÍA CUBIERTAS: Hombre Vitruvio. Leonardo da Vinci.

IMPRESIÓN: GlaxoSmithKline







# Índice

Presentación	11
Manuel Alcántara Villar	
Rinitis alérgica. De la sospecha al diagnóstico	15
Inmaculada M <sup>a</sup> Sánchez-Guerrero Villajos	
Tratamiento actual de la rinitis alérgica	37
Inmaculada M <sup>a</sup> Sánchez-Guerrero Villajos	
Diagnóstico y tratamiento de las manifestaciones de alergia ocular	61
Inmaculada M <sup>a</sup> Sánchez-Guerrero Villajos	
Protocolo diagnóstico de Asma Bronquial	87
Carmen Segura Sánchez	
Tratamiento integral del paciente con asma alérgico	103
Carmen Segura Sánchez	
¿Es el asma en la infancia igual al asma en el adulto?	121
Carmen Segura Sánchez	
Alergia a anisakis: tratamiento y prevención	135
Pilar Serrano Delgado, Carmen Moreno Aguilar	
Manejo de los pacientes con sospecha de alergia a latex	155
Carmen Moreno Aguilar, Pilar Serrano Delgado	
Alergia a Fármacos: generalidades del diagnóstico y el tratamiento	175
Joaquín Quiralte Enríquez, María del Robledo Ávila Castellano	
Alergia a fármacos: peculiaridades según el fármaco implicado	189
Joaquín Quiralte Enríquez, María del Robledo Ávila Castellano	



Generalidades del diagnóstico y tratamiento de la alergia alimentaria	203
J. Fernando Florido López, M <sup>a</sup> José Rojas Vílchez	
Alergia a los alimentos de origen vegetal	219
J. Fernando Florido López, M <sup>a</sup> José Rojas Vílchez	
Alergia a los alimentos de origen animal	235
J. Fernando Florido López , Julián López Caballero	
Dermatitis atópica. Causas, síntomas y tratamiento	251
Miguel Angel Muñoz Muñoz, Carmen Laura Cañada Peña	
Diagnóstico y tratamiento de la dermatitis de contacto	271
Miguel Ángel Muñoz Muñoz, Carmen Laura Cañada Peña	
Manifestaciones clínicas y diagnóstico de las alergias provocadas por picaduras de insectos	289
Alfonso Miranda Páez	
Tratamiento sintomático y específico de las alergias provocadas por picaduras de insectos	307
Alfonso Miranda Páez	
Protocolo de actuación ante un cuadro de anafilaxia	319
Manuel Alcántara Villar, Luis Palacios Colom	
Ataque agudo de asma	337
Manuel Alcántara Villar, Luis Palacios Colom	
Orientación diagnóstica y tratamiento de la urticaria y el angioedema en urgencias	361
Manuel Alcántara Villar, Luis Palacios Colom	
Sobre los autores	382







# Presentación

**Manuel Alcántara Villar**  
Coordinador



Las enfermedades alérgicas constituyen un problema de salud mundial, cuya prevalencia no cesa de aumentar. Se estima que entre el 15 y el 25 % de la población es alérgica a alguna sustancia y se prevé que esta cifra vaya creciendo en los próximos años.

El desconocimiento de las enfermedades alérgicas y la falta de un diagnóstico y un tratamiento adecuados conducen a una clara disminución de la calidad de vida relacionada con la salud, al aumento de las complicaciones y mortalidad, y a un incremento considerable en los costes sanitarios. Por todo ello, los Médicos debemos dar respuesta eficaz y eficiente a una demanda cada vez más creciente de consultas con este tipo de patologías. Para la consecución de este objetivo resulta imprescindible, el conocimiento de los nuevos avances en el diagnóstico y tratamiento de las diferentes patologías alérgicas, y por otra parte, conocer y adecuar las medidas generales de profilaxis y precauciones específicas que debe observar el paciente en prevención de una sintomatología alérgica determinada.

Con esta obra queremos contribuir a mostrar, los avances más recientes en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las enfermedades alérgicas más prevalentes. A lo largo de sus veinte capítulos, se describe desde una perspectiva práctica, cómo se diagnostica, cómo se trata y cómo se previene la alergia respiratoria, cutánea, alimentaria, medicamentosa, al veneno de insectos, látex o al anisakis.

Este trabajo no hubiese sido posible sin el entusiasmo y dedicación de destacados especialistas en Alergología que han redactado los diversos capítulos, y a los que quiero expresar mi más sincero agradecimiento, por el esfuerzo y tiempo dedicado en la elaboración de esta obra. De igual forma, quiero agradecer al personal de publicaciones de la Universidad Internacional de Andalucía y a los laboratorios GlaxoSmithKline su inestimable colaboración, sin la cual no hubiera sido posible la edición de esta obra.

Manuel Alcántara Villar

Coordinador





# Capítulo 1. Rinitis alérgica. De la sospecha al diagnóstico

Inmaculada M<sup>a</sup> Sánchez-Guerrero Villajos.  
Servicio de Alergología. Hospital Clínico Universitario Virgen de  
la Arrixaca. Murcia.





## 1. Introducción

La rinitis alérgica (RA) es un proceso inflamatorio de la mucosa nasal que se caracteriza por síntomas como rinorrea acuosa, salvas de estornudos, congestión nasal y/o prurito nasal. Estos síntomas se presentan generalmente durante dos o más días consecutivos y a lo largo de más de una hora. La rinitis alérgica es la forma más frecuente de rinitis no infecciosa y está asociada a una respuesta inmunitaria mediada por IgE ante la presencia de alérgenos ambientales.

La rinitis alérgica representa un problema de salud pública que afecta al 10-20 % de la población. Posiblemente esta cifra no se corresponda con la realidad puesto que la rinitis no se reconoce como una enfermedad. Los datos epidemiológicos sugieren que la prevalencia va en aumento. Aunque habitualmente no es una enfermedad severa, la rinitis alérgica se asocia a un deterioro de la calidad de vida y del rendimiento laboral y escolar, especialmente en aquellos pacientes que presentan síntomas moderados/graves. Influye de forma clara en el absentismo laboral y en la reducción de productividad y llega a ser uno de los trastornos que más contribuyen al coste total del absentismo relacionado con la salud. El tratamiento adecuado de la rinitis alérgica mejora claramente la productividad laboral.

La rinitis alérgica es una enfermedad multifactorial, producida por la interacción entre los genes y el entorno. Los hijos de padres alérgicos tienen mayor probabilidad de desarrollar una enfermedad alérgica. Sin embargo, los factores ambientales a los que se exponga la persona acabarán determinando si un individuo presentará o no una rinitis alérgica.

Los agentes más frecuentemente responsables de la rinoconjuntivitis alérgica son los ácaros del polvo, pólenes, mohos y epitelios de perro y gato. Según la región donde se viva, los alérgenos responsables variarán.

El asma y la rinitis coexisten en muchos pacientes, así el 19-38% de los pacientes con rinitis tiene asma mientras que el 70-85% de los pacientes con asma tiene rinitis. Las mucosas bronquial y nasal son muy similares, están comunicadas y ambos procesos son consecuencia de un proceso inflamatorio, lo que lleva a pensar que se trata de una misma enfermedad. Con frecuencia la rinitis precede al asma, y por lo tanto es un factor que predispone al desarrollo de la enfermedad bronquial.

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 se manifiestan 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 o persistente, en función de los días con síntomas. Así pues, una rinitis intermitente es aquella en la que la presencia de síntomas ocurre cuatro o menos días a la semana, o bien durante cuatro o menos semanas consecutivas. La *rinitis persistente* es la que implica síntomas durante más de cuatro días a la semana, o más de cuatro semanas seguidas.

A su vez, según la gravedad de los síntomas también se dispone de otra clasificación. La rinitis alérgica es *leve* cuando no exista ninguno de los ítems siguientes: alteración del sueño, deterioro de las actividades diarias, deportivas y/o de ocio, deterioro laboral o escolar o síntomas molestos. En presencia de uno o más de los ítems se denomina *moderada-grave* (Fig. 1).

Figura 1. Clasificación de rinitis según su gravedad y duración (Guía ARIA)



## 2. Técnicas diagnósticas en la rinitis alérgica

El diagnóstico de la rinitis alérgica se basa en la correlación entre una historia clínica típica de síntomas alérgicos y las pruebas diagnósticas que detecten IgE específica *in vivo* o *in vitro*. No es posible realizar un diagnóstico preciso atendiendo solo a las pruebas cutáneas, las pruebas *in vitro* e incluso a las provocaciones.

### 2.1. Historia clínica

La historia clínica es esencial para un diagnóstico preciso de la rinitis y para la valoración de su severidad y su respuesta a tratamiento. Los síntomas típicos que presentan los pacientes con rinitis alérgica son estornudos, prurito nasal, rinorrea anterior y frecuentemente obstrucción nasal bilateral. La mayoría de los pacientes alérgicos a pólenes presentan además síntomas oculares. Otros síntomas incluyen hiposmia, habitualmente leve, alteraciones del sueño, fatiga e irritabilidad, ronquido, goteo postnasal o tos crónica.

#### 2.1.1. Anamnesis

Toda historia clínica debe recoger los siguientes datos:

- Antecedentes personales médico-quirúrgicos.
- Tabaquismo, profesión y lugar de vivienda.
- Antecedentes familiares desde el punto de vista alérgico.
- Síntomas que presenta el paciente. Tiempo de evolución, estacionalidad, intensidad y duración.
- Relación de los síntomas con algún factor externo: exposición a ambientes con polvo, contacto con animales domésticos, agentes laborales, etc.
- Factores que exacerbaban o desencadenan los síntomas: viento, lluvia, polvo, animales, salidas al campo, humo de tabaco, vapores, cambios bruscos de temperatura, fármacos.
- Tratamiento recibido previamente, su eficacia y efectos secundarios.
- Existencia de comorbilidades.

### 2.1.2. Exploración física

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

- Saludo alérgico, frotamiento de nariz producido por prurito nasal.
- Respiración oral o voz nasal, que nos informa de la existencia de obstrucción nasal.
- Pliegues de Dennie-Morgan (arrugas adicionales debajo de los párpados).
- Ojeras alérgicas (coloración azulada en la región infraorbitaria).
- Hiperemia conjuntival o lagrimeo, por afectación ocular.
- Pliegue nasal (arruga transversal en el exterior de la nariz resultado de la manipulación y el frotamiento repetidos).
- Abundante secreción nasal transparente.
- Mucosidad en la pared posterior de la faringe.
- Ruidos faríngeos, producidos por prurito faringo-palatino.

La presencia de estos síntomas y signos 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.

### 2.2. Pruebas cutáneas

Las pruebas cutáneas demuestran una reacción alérgica mediada por IgE en la piel. Representan una herramienta diagnóstica fundamental en el campo de la alergia puesto que si se realizan de forma adecuada, permiten confirmar el diagnóstico. Son muy sensibles y seguras, a la vez que rápidas y económicas.

Se puede realizar el Prick-test o prueba intraepidérmica (la más habitual) (Fig. 2) y la intradermorreacción en algunos casos determinados; esta puede inducir falsos positivos y raramente, una reacción sistémica. Debido a la variabilidad en la reactividad cutánea, es necesario incluir siempre controles negativo (suero fisiológico) y positivo (histamina, 1 mg/mL).

Fig. 2. Técnica del Prick-test



El resultado de la prueba se interpreta midiendo la pápula y el eritema unos 15 minutos después de la realización. Se considera un resultado positivo del Prick-test cuando la pápula es superior a 3 mm. Sin embargo, hay que tener en cuenta, que esta reacción no implica necesariamente la presencia de alergia clínica relevante.

### 2.3. IgE total sérica

En adultos, niveles superiores a 100-150 KU/l se consideran elevados. Los niveles de IgE total sérica pueden aumentar en las enfermedades alérgicas pero también en las parasitosis y otras circunstancias, por lo que su determinación presenta poca utilidad en el diagnóstico de la rinitis alérgica.

### 2.4. IgE sérica específica

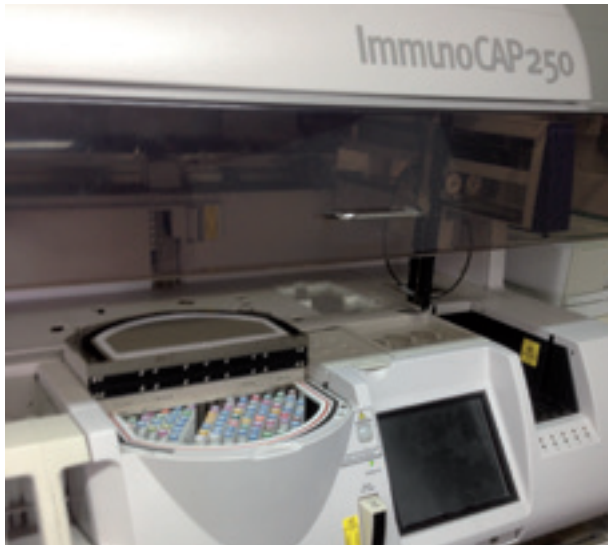
La determinación de la IgE sérica específica es un método complementario de las pruebas cutáneas a las que no puede sustituir. Es útil en los casos en los que no es posible realizar las pruebas cutáneas (necesidad de adminis-

tración de medicación que interfiere con ellas) o cuando su interpretación es difícil (dermopatías graves).

La IgE específica sérica se mide mediante radio-(RAST) o enzimo-immuno-(ELISA) ensayo (Fig. 3). Los resultados se expresan en unidades de IgE (IU/ml, KU/l). El nivel de corte por encima del cual se considera positiva la prueba es un valor de IgE de 0.35 KU/l. Sin embargo, algunos sujetos sensibilizados tienen una IgE por debajo de este valor. Habitualmente es una técnica menos sensible que el Prick-test, más cara y lenta en la obtención de resultados, motivos por los que no está indicada su realización cuando obtenemos un resultado positivo en las pruebas cutáneas compatible con los síntomas que refiere el paciente. Sus niveles no se correlacionan con la severidad de los síntomas y, al igual que ocurre con las pruebas cutáneas, la presencia o ausencia de IgE específica en el suero no excluye ni confirma la existencia de síntomas.

Hay disponibles paneles de alérgenos recombinantes para un diagnóstico de alergia por componentes en determinados alimentos e inhalantes, que nos pueden ayudar a la hora de elegir una determinada inmunoterapia en pacientes polisensibilizados.

Fig. 3. Determinación de IgE específica mediante Inmuno-CAP (técnica de ELISA)



## 2.5. IgE específica sérica por microarray

Actualmente, utilizando la tecnología de microarray aplicada a los alérgenos, es posible determinar no solo la proteína antigénica específica sino también analizar diferentes epítomos. El diagnóstico alergológico basado en moléculas alergénicas es importante para la detección de panalérgenos y para diferenciar en los pacientes polisensibilizados, la existencia de reactividad cruzada entre las múltiples sensibilizaciones.

## 2.6. 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.

## 2.7. Marcadores de activación de sangre periférica

Los basófilos sanguíneos de los pacientes alérgicos pueden degranular y liberar mediadores (histamina y leucotrienos) cuando son estimulados por el alérgeno específico. Se pueden determinar los niveles de los mediadores (liberación de histamina o leucotrienos) y se puede observar al microscopio las células activadas y su degranulación. Las nuevas técnicas para el estudio de la activación de basófilos se basan en la determinación de CD63 (gp53), CD45 o CD203 en la superficie de los basófilos mediante citometría de flujo, pues estas moléculas constituyen marcadores de activación de dichas células.

Todas estas técnicas descritas requieren equipos sofisticados y personal entrenado para su interpretación, por lo que actualmente solo se utilizan con fines de investigación.

## 2.8. IgE específica nasal

Se ha propuesto que algunos pacientes pueden presentar una respuesta inmune IgE local sin liberación sistémica de IgE. Basándonos en la información disponible, este hecho no está totalmente demostrado y la determinación de IgE en las secreciones nasales no se puede proponer de rutina.



## 2.9. Provocación nasal

Consiste en la pulverización de 0,1-0,2 ml de un extracto alérgico en la mucosa nasal del paciente. Cuando la respuesta es positiva, el paciente experimenta en los primeros minutos estornudos, hidrorrea (generalmente siguiendo a los estornudos) y bloqueo nasal.

Estos síntomas pueden cuantificarse, contando el número de estornudos producidos, pesando las secreciones producidas y midiendo el grado de bloqueo nasal inducido, mediante el uso de rinomanometría, rinometría acústica o pico flujo inspiratorio nasal (Fig. 4). Esta respuesta debe ser comparada a la producida por una solución control (suero fisiológico), para comprobar su especificidad.

No es una técnica necesaria para confirmar el diagnóstico de alergia inhalatoria, excepto en el caso de la rinitis ocupacional. La provocación nasal se utiliza ampliamente en investigación y menos en la práctica clínica. Está indicada cuando existe duda diagnóstica por haber discrepancias entre la historia clínica de rinitis alérgica y los resultados de las pruebas. También es útil en pacientes polisensibilizados para diferenciar qué alérgenos son responsables de los síntomas.

Fig. 4. Determinación de la obstrucción nasal mediante la medición del pico flujo inspiratorio nasal



## 2.10. 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.

## 2.11. Determinación de óxido nítrico nasal en aire exhalado

La determinación de óxido nítrico nasal (nNO) es atractiva porque es una técnica no invasiva y fácil de realizar. Su uso en el diagnóstico y tratamiento de la rinitis alérgica necesita evaluación pues se han obtenido resultados contradictorios.

## 2.12. Endoscopia nasal

La disponibilidad de endoscopia nasal permite la visualización de la cavidad nasal posterior y el meato medio. Es aconsejable realizar una rinoscopia anterior a todos los pacientes con rinitis persistente y una endoscopia nasal cuando falla el tratamiento.

## 2.13. Técnicas de imagen

La radiografía simple no está indicada en el diagnóstico de la rinitis alérgica o la rinosinusitis. Solamente la TAC estaría indicada para descartar alteraciones naso-sinusales como afectación de los senos paranasales o la existencia de pólipos y también, cuando no haya respuesta al tratamiento o se trate de pacientes con rinitis unilateral. No tiene utilidad en el diagnóstico de la rinitis alérgica.

## 3. Establecimiento de la severidad de la rinitis

Los escores propuestos por la ARIA utilizan varias preguntas que no son cuantificables. Las escalas visuales analógicas (VAS) son medidas cuantitativas validadas para otras enfermedades. Se han usado para valorar la severidad de la rinitis y la respuesta a los tratamientos administrados y se ha comprobado que existe una buena correlación de éstas con los escores de la ARIA.

Como medida objetiva de la severidad se puede determinar la obstrucción nasal, mediante la utilización del pico flujo inspiratorio nasal (PNIF), rinomanometría y rinometría acústica. La información que aportan estas técnicas es cuantitativa y puede ser útil para medir el grado de obstrucción nasal.

## 4. Diagnóstico diferencial de la rinitis alérgica

El diagnóstico diferencial de la rinitis alérgica suele ser sencillo en la mayoría de los casos. Se deben descartar otras causas de rinitis y otras patologías de las fosas nasales.

### 4.1. Otros tipos de rinitis

- 4.1.1. La causa de rinitis más habitual es la *rinitis infecciosa*, también conocida como rinosinusitis, que consiste en un proceso inflamatorio que afecta a la mucosa nasal y a uno o más senos paranasales. Esta rinitis puede ser vírica o bacteriana, y según la duración de los síntomas se clasifica en aguda y crónica. Aunque tienen síntomas similares (moqueo, estornudos, congestión nasal), generalmente es posible distinguirlos. La rinitis infecciosa puede estar acompañada de febrícula o fiebre, suele durar una semana y los síntomas son continuos durante el día. Por el contrario, la rinitis alérgica rara vez se acompaña de febrícula, es más fluctuante durante el día y suele durar más tiempo. Por otro lado, la secreción nasal también suele ser definitoria: en el caso del catarro común, la mucosidad es más espesa, amarillenta o verdosa, mientras que en la rinitis alérgica suele ser líquida, transparente y sale de forma continuada, como un goteo.
- 4.1.2. La *rinitis relacionada con el trabajo*, que puede deberse a una reacción alérgica o en respuesta a un factor irritante.
- 4.1.3. La *rinitis inducida por fármacos*, en especial por efecto de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- 4.1.4. Las *rinitis hormonales*.
- 4.1.5. Las *rinitis inducidas por alimentos*.
- 4.1.6. Las relacionadas con factores físicos y químicos, como pueden ser los cambios de temperatura bruscos, el humo del tabaco, la humedad o los olores fuertes, que conocemos como *rinitis vasomotora*.

4.1.7. El término *rinitis medicamentosa* se utiliza para referirse a la obstrucción nasal de rebote que presentan los pacientes que utilizan descongestionantes nasales de forma crónica. En estos casos es necesario retirar el medicamento responsable, así como tratar la enfermedad provocada por su empleo.

#### 4.2. Patología distinta de rinitis

Aquellos procesos que, aunque afectan a la nariz y presentan algún síntoma similar, no cumplen los criterios establecidos en la definición de rinitis:

##### 4.2.1. *Pólipos*

##### 4.2.2. *Factores mecánicos*

- Desviación septal
- Hipertrofia adenoidea
- Cuerpo extraño
- Atresia de coanas

##### 4.2.3. *Tumores*

- Benignos
- Malignos

##### 4.2.4. *Granulomas*

- Granulomatosis de Wegener
- Sarcoidosis
- Infecciones
- Granuloma destructivo maligno de la línea media

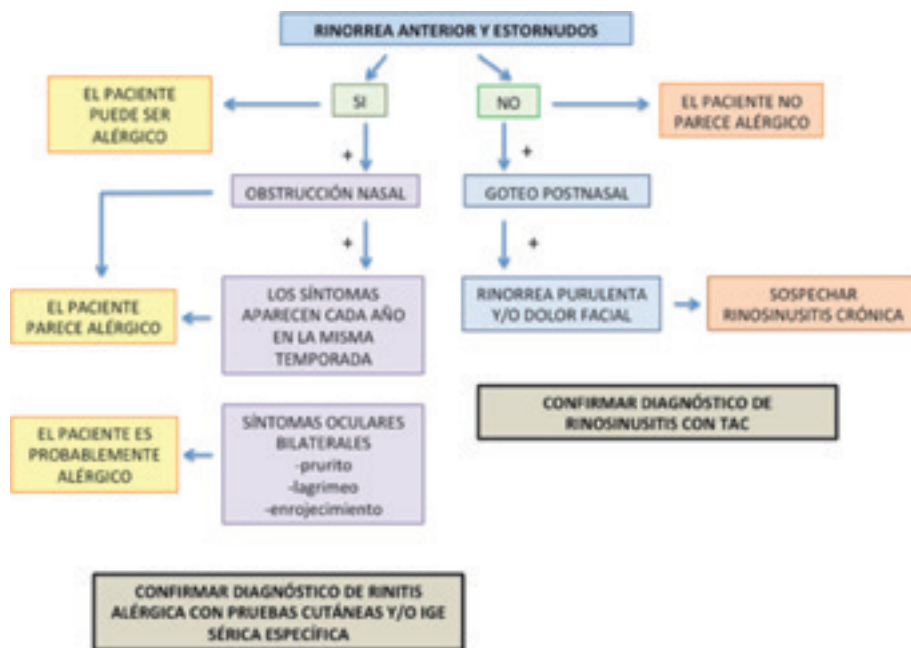
##### 4.2.5. *Defectos ciliares*

##### 4.2.6. *Rinorrea cerebroespinal*

## 5. Características diferenciales que nos orientan hacia un determinado tipo de rinitis

El diagnóstico del paciente con rinitis es clínico (Fig. 5). Cuando acude a la consulta, habitualmente refiere los síntomas clásicos de rinitis, rinorrea, estornudos, prurito nasal y/o bloqueo nasal.

Fig. 5. Algoritmo diagnóstico de la rinitis



En el caso de que los síntomas aparezcan durante una época concreta del año, ayuda a catalogar la rinitis como alérgica. Las rinitis estacionales suelen ser producidas por alergia a pólenes, sobre todo si la época de manifestaciones clínicas coinciden con la primavera o primavera-otoño, aunque hay que tener en cuenta que otros alérgenos como los hongos y ácaros, también pueden presentar cierta estacionalidad. Además, no todas las plantas alérgicas polinizan en primavera. Algunos árboles como el ciprés poli-

nizan en invierno y algunas malezas, como las chenopodiáceas polinizan en verano-principios de otoño, incluso algunas como la parietaria pueden producir síntomas durante todo el año en zonas mediterráneas. Esta rinitis se caracteriza por presentar rinorrea acuosa anterior, abundantes estornudos en salvas y síntomas oculares. Los síntomas de rinitis alérgica por sensibilización a pólenes empeoran los días de viento y mejoran los días lluviosos. Se correlacionan bastante bien con los niveles aéreos de alérgenos por lo que resulta de interés clínico que tanto el alergólogo como el paciente, estén informados de la evolución de los niveles atmosféricos de los diferentes pólenes proporcionados por las diversas redes aerobiológicas.

La RA perenne se produce por exposición a alérgenos presentes de forma habitual y, por tanto, los síntomas se manifiestan durante la mayor parte del año. Aunque los síntomas son los mismos que en la RA estacional, presentan algunas diferencias: se suelen acompañar con menor frecuencia de síntomas oculares, mientras que se asocia a asma, goteo retronsal, anosmia/hiposmia, respiración bucal, ronquidos o sinusitis con más frecuencia que la rinitis por pólenes. Respecto a los síntomas nasales, son menos frecuentes la rinorrea y los estornudos, mientras que suelen presentar obstrucción nasal en la mayoría de los casos.

La rinitis alérgica perenne se confunde frecuentemente con otras entidades como son la rinitis eosinofílica y la rinitis idiopática. 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 alergológico (Tabla 1).

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de las rinitis alérgica perenne, eosinofílica e idiopática

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

## 6. Criterios de derivación al alergólogo de pacientes con rinitis alérgica

La rinitis alérgica se puede diagnosticar provisionalmente por los signos y síntomas típicos, junto con los antecedentes de exposición a alérgenos tanto de interior como exterior. En muchos casos es muy importante confirmar el diagnóstico puesto que junto a la aplicación de medidas de evitación del alérgeno y la administración de fármacos, existe un tratamiento capaz de modificar la historia natural de la rinitis alérgica, la inmunoterapia específica de alérgeno, que además reduce la progresión al asma.

La derivación de un paciente con rinitis alérgica (Figura 6) 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 6. Protocolo de derivación a alergología de pacientes con rinitis alérgica.  
Recomendaciones de continuidad asistencial en patología alérgológica



## 7. Bibliografía recomendada

- 1) ALCÁNTARA, M., (2013), «Diagnóstico y tratamiento actual de la rinitis alérgica», en Alcántara, M., (ed), Enfermedades alérgicas en la práctica médica diaria, Sevilla, Cap IV, pp. 89-104.
- 2) ARMSTRONG, M. Jr. (2005), «Office-based procedures in rhinosinusitis», *Otolaryngol Clin North Am* 38(6), pp. 1327-1338.
- 3) BELLUSSI, L., et al. (2004), «Do tryptase, ECP and specific IgE measurement by nasal incubation increase the specific nasal provocation test sensitivity?», *Int J Immunopathol Pharmacol* 17(2), pp. 201-208.
- 4) BOUSQUET, J., et al. (2001), «Allergic Rhinitis and Its Impacto in Asthma», *J Allergy Clin Immunol* 108 (5 suppl), pp. 147-334.
- 5) BOUSQUET, J., et al. (2008), «Allergic Rhinitis and its Impacto on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen», *Allergy* 63, pp. 8-160.
- 6) BROZEK, J.L., et al. (2010), «Allergic Rhinitis and is Impacto in Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision», *J Allergy Clin Immunol* 126, pp. 466-476.
- 7) CHEN, W., et al (2007), «Niox and Niox Mino: comparison of exhaled NO in grass pollen allergic adult volunteers», *Allergy* 62(5), pp. 571-572.
- 8) CROBACH, MJ., et al (1998), «The diagnosis of allergic rhinitis: how to combine the medical history with the results of radioallergosorbent tests and skin Prick tests», *Scand J Prim Health Care* 16(1), pp. 30-36.
- 9) DEMOLY, P., et al (1998), «In vivo methods for study of allergy. Skin tests, techniques and interpretation», En: Middleton, E., et al (eds), *Allergy, Principles and Practice*, St Louis (Mo): Mosby Co, pp. 530-539.
- 10) EIGENMANN, PA., (2005), «Diagnosis of allergy syndromes: do symptoms always mean allergy?», *Allergy* 60 Suppl 79, pp. 6-9.
- 11) GANE, P., et al (1995), «Flow cytometric monitoring of allergen induced basophil activation», *Cytometry* 19(4), pp. 361- 365.

- 12) HADLEY, JA., et al (1997), «Clinical evaluation of rhinosinusitis: history and physical examination», *Otolaryngol Head Neck Surg* 117(3 Pt 2), pp- S8-11.
- 13) HARWANEGG, C., et al (2005), «Protein microarrays for the diagnosis of allergic diseases: state-of-the-art and future development», *Clin Chem Lab Med* 43(12), pp. 1321-1326.
- 14) HAYDEN, ML., (2001), «Allergic rhinitis: a growing primary care challenge», *J Am Acad Nurse Pract* 13(12), pp. 545-551; quiz 52-54.
- 15) HUGGINS, KG., et al (1975), «Local production of specific IgE antibodies in allergic-rhinitis patients with negative skin tests», *Lancet* 2(7926), pp. 148-150.
- 16) IRWIN, RS., (1999), «Silencing chronic cough [see comments]», *Hosp Pract* 34(1), pp. 53-60; quiz 129-30.
- 17) JAHN-SCHMID, B., et al (2003), «Allergen microarray: comparison of microarray using recombinant allergens with conventional diagnostic methods to detect allergen-specific serum immunoglobulin E», *Clin Exp Allergy* 33(10), pp. 1443-1449.
- 18) KNOL, EF., et al (1991), «Monitoring human basophil activation via CD63 monoclonal antibody 435», *J Allergy Clin Immunol* 88(3 Pt 1), pp. 328-338.
- 19) LEIPZIG, JR., et al (1996), «Computed tomographic study of the paranasal sinuses in allergic rhinitis», *J Allergy Clin Immunol* 98(6 Pt 1), pp. 1130-1131.
- 20) MAFEE, MF., et al (2006), «Imaging of rhinosinusitis and its complications: plain film, CT, and MRI», *Clin Rev Allergy Immunol* 30(3), pp. 165- 186.
- 21) MALLING, HJ., (1984) «Skin Prick testing and the use of histamine references», *Allergy* 39(8), pp. 596-601.
- 22) 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.
- 23) OLIN, AC., et al, (2004), «Exhaled nitric oxide: relation to sensitization and respiratory symptoms», *Clin Exp Allergy* 34(2), pp. 221-226.

- 24) POSITION PAPER, (1993), «Allergen standardization and skin tests. The European Academy of Allergology and [1195] Allergen skin testing. Board of Directors. American Academy of Allergy and Immunology», *J Allergy Clin Immunol* 92(5), pp. 636-637.
- 25) POWE, DG., et al. (2003), «'Entopy': localized mucosal allergic disease in the absence of systemic responses for atopy», *Clin Exp Allergy* 33(10), pp. 1374-1379.
- 26) SANZ, ML., et al. (2001), «Allergen-induced basophil activation: CD63 cell expression detected by flow cytometry in patients allergic to *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Lolium perenne*», *Clin Exp Allergy* 31(7), pp. 1007- 1013.
- 27) SCADDING, GK., (2001), «Non-allergic rhinitis: diagnosis and management», *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 1(1), pp. 15-20.
- 28) WAGENMANN, M., et al (2005), «The time course of the bilateral release of cytokines and mediators after unilateral nasal allergen challenge», *Allergy* 60(9), pp. 1132-1138.
- 29) WOHRL, S., et al (2006), «The performance of a component-based allergen-microarray in clinical practice», *Allergy* 61(5), pp. 633-639.
- 30) ZETTERSTROM, O., et al (1981), «IgE concentrations measured by PRIST in serum of healthy adults and in patients with respiratory allergy. A diagnostic approach», *Allergy* 36(8), pp. 537-547.





# Capítulo 2.

## Tratamiento actual de la rinitis alérgica

**Inmaculada M<sup>a</sup> Sánchez-Guerrero Villajos.**

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



El tratamiento de la rinitis alérgica se basa en cuatro pilares fundamentales: educación del paciente, control ambiental, inmunoterapia y tratamiento farmacológico.

## 1. Educación del paciente

La educación sanitaria es la gran asignatura pendiente de la medicina. La educación del paciente es esencial en el manejo de la rinitis alérgica. Con ella, se favorece el control ambiental mediante medidas de evitación y, además, ayuda a la adherencia farmacológica y por consiguiente, a optimizar la respuesta terapéutica. El paciente tiene que ser consciente de que la rinitis alérgica es una enfermedad crónica y debe instaurar el tratamiento de forma precoz anticipándose a la sintomatología.

## 2. Control ambiental

Aunque la opinión mayoritaria es que la evitación de los alérgenos debería producir una mejoría de los síntomas, ningún estudio demuestra que las medidas de control ambiental, alergénicas o irritantes, sean beneficiosas para el tratamiento de la rinitis alérgica, posiblemente debido a problemas metodológicos en los estudios realizados (Evidencia B).

En pacientes alérgicos a ácaros, son pocas las pruebas que respalden el uso de las diferentes medidas existentes de forma aislada. Los pacientes alérgicos al pelo de los animales domésticos pueden beneficiarse de retirar el animal de casa, pero seguramente se expondrán a ellos en lugares públicos, transportes y escuelas. El uso de productos que disminuyen el número de alérgenos de las mascotas tampoco ha demostrado ser eficaz para el control de la rinitis alérgica.

Las rinitis alérgicas por agentes laborales mejoran tras apartar al trabajador de la exposición directa. Se recomienda evitar completamente el agente ocupacional cuando el sujeto está sensibilizado. Sin embargo, la reducción de los alérgenos puede no ser suficiente y, en ocasiones, tras muchos años de exposición, los síntomas no mejoran tras el alejamiento del paciente. En ocasiones, cuando la exposición es ocasional, no es necesario apartar al trabajador del puesto de trabajo, ya que se puede hacer uso de medidas de protección como mascarillas o gafas protectoras.



### 3. Inmunoterapia específica de alérgeno (IT)

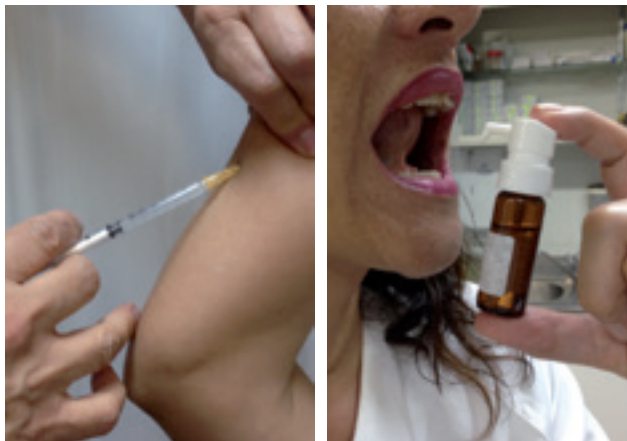
La IT es el único tratamiento disponible en este momento, capaz de modificar la historia natural de las enfermedades alérgicas. Según la definición clásica, consiste en la administración de dosis crecientes de un extracto alérgico a un sujeto alérgico para mejorar los síntomas asociados con la posterior exposición al alérgeno causal. Sin embargo, en el momento actual, hay productos registrados de inmunoterapia sublingual que no requieren aumento de la dosificación.

Para iniciar un tratamiento con IT se deben cumplir los siguientes postulados:

- Presencia demostrada de una enfermedad mediada por IgE (resultados positivos en las pruebas cutáneas o en la determinación de IgE específica en suero).
- Documentar que la sensibilidad específica está implicada en los síntomas: La exposición al alérgeno determinado por las pruebas de alergia se relaciona con la aparición de los síntomas.
- Disponibilidad de vacunas estandarizadas o de elevada calidad.

Existen dos presentaciones disponibles para la administración de IT en nuestro país, la subcutánea (SCIT) y la sublingual (SLIT) (Fig.1).

Fig.1. Administración de IT por vía subcutánea (a) y sublingual (b)



Hay evidencia científica de la eficacia clínica de la IT con neumoalérgenos para tratar la rinitis y asma alérgicas, induciendo tolerancia clínica e inmunológica. Se ha demostrado ampliamente su eficacia (reducción de síntomas y/o necesidad de medicación) y que ésta es dosis-dependiente. La dosis óptima se define como la dosis que induce un efecto clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes sin causar efectos secundarios importantes.

La eficacia de la IT persiste a largo plazo después de ser suspendida, siempre que se mantenga durante un mínimo de 3 años. Además, se ha comprobado que el tratamiento con IT previene el desarrollo de asma en pacientes con rinitis y la aparición de nuevas sensibilizaciones, en niños monosensibilizados. La IT también mejora la calidad de vida de los pacientes alérgicos.

Igualmente hay evidencia de seguridad cuando se siguen ciertas recomendaciones y se usan vacunas estandarizadas de potencia conocida, aunque no es un tratamiento exento de riesgo, pudiendo desencadenar reacciones locales o sistémicas. A su vez, éstas se clasifican en reacciones inmediatas (las que ocurren en los primeros 30 min) y reacciones retardadas (inicio posterior a 30 min tras la administración). Por ello, la SCIT debe ser administrada por personal entrenado en la observación y el tratamiento de las reacciones anafilácticas sistémicas, teniendo siempre disponible adrenalina.

La administración de IT por vía sublingual se puede administrar en gotas o tabletas y constituye una alternativa segura y eficaz a la vía inyectable. Las dosis de alérgeno empleadas son mucho más elevadas que las que se usan en la SCIT. Esta vía presenta una seguridad superior a la subcutánea aunque también se han descrito reacciones locales, incluyendo picor e hinchazón de los labios y bajo la lengua. En general, estos efectos son bien tolerados, sin requerir medicación ni modificaciones en la dosis, y con frecuencia se resuelven con el tratamiento continuado. También se han descrito pocas reacciones sistémicas como urticaria y asma, todas ellas autolimitadas. Las reacciones pueden ser dependientes de la dosis y del alérgeno.

Por todo lo comentado, es un tratamiento, que cuando está indicado debe iniciarse lo antes posible.

## 4. Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico de la rinitis alérgica debe ser individualizado para cada paciente, según sus síntomas y la gravedad de éstos. El tratamiento debería considerar la severidad y duración de la enfermedad y las preferencias del paciente, junto con la eficacia, disponibilidad y coste de los fármacos. Además, se deben tratar conjuntamente las comorbilidades como la conjuntivitis o el asma.

Actualmente se dispone de medicamentos tópicos y orales. Los tópicos son útiles para tratar de forma aislada el órgano afecto. En este caso, existen antihistamínicos, descongestionantes, cromonas, anticolinérgicos y corticoides intranasales. **Los corticoides intranasales son los fármacos más eficaces para el tratamiento de la rinitis alérgica.**

Ventajas de la administración tópica nasal:

- Se pueden alcanzar elevadas concentraciones en el órgano diana con mínimos efectos sistémicos.
- Las cromonas solamente se pueden administrar por la vía intranasal ya que no se absorben adecuadamente por vía oral.
- Algunos fármacos tienen efectos sistémicos cuando se administran por vía oral (p.e. corticoides y derivados atropínicos).
- El inicio de acción de un fármaco intranasal es habitualmente más rápido que el de un fármaco oral (p.e. vasoconstrictores).

En cuanto a la medicación oral, los más extendidos y útiles para un control global de la enfermedad son los antihistamínicos orales.

La eficacia de los distintos medicamentos puede ser diferente entre pacientes y no presentan efecto duradero tras su suspensión. Por tanto, en la rinitis persistente, se requiere un tratamiento de mantenimiento.

Hay que tener en cuenta que no todos los pacientes con rinitis alérgica moderada/severa se controlan a pesar de recibir un tratamiento farmacológico óptimo.

En la tabla 1, se recogen los medicamentos con que contamos para el control de la RA y su efecto sobre los síntomas clásicos.

A continuación comentaremos de forma breve los aspectos más relevantes de cada uno de estos fármacos:

Tabla 1. Efecto de los diferentes fármacos empleados en el tratamiento de la rinitis alérgica sobre los distintos síntomas. (Modificado de BOUSQUET, J., et al. (2008), *Allergy* 63, pp. 8-160)

	Estornudos	Rinorrea	Obstrucción nasal	Prurito nasal	Síntomas oculares
<b>Antihistamínico</b>					
Oral	+++	+++	0	+++	++
Intranasal	++	+++	+	++	0
Intraocular	0	0	0	0	+++
<b>Corticoide</b>					
Intranasal	+++	+++	+++	++	+
<b>Cromona</b>					
Intranasal	+	+	+	+	0
Intraocular	0	0	0	0	++
<b>Descongestivo</b>					
Intranasal	0	0	+++	0	0
Oral	0	0	+	0	0
<b>Anticolinérgico</b>	0	+++	0	0	0
<b>Antileucotrieno</b>	0	+	++	0	++
<b>Anti-IgE</b>	+++	+++	+++	+++	+++

#### 4.1. Antihistamínicos orales

Los antihistamínicos anti-H1 orales son eficaces contra los síntomas mediados por la histamina (rinorrea, estornudos, prurito nasal y síntomas oculares) pero son menos eficaces sobre la obstrucción nasal. Además, mejoran la calidad de vida del paciente.

Aunque los antihistamínicos orales de primera generación (ciproheptadina, prometazina, difenhidramina, dexclorfeniramina, hidroxicina, etc) son eficaces, no se pueden recomendar cuando se dispone de los de segunda generación, a causa de sus efectos sedantes y anticolinérgicos (sequedad de mucosas, retención urinaria, estreñimiento, impotencia). Además, se ha

visto que los de primera generación no son costo-efectivos debido al costo asociado a la sedación. Por tanto, solo se debería prescribir antihistamínicos de segunda generación por su favorable índice eficacia/seguridad.

Ventajas de los nuevos antihistamínicos orales:

- Inducen un bloqueo del receptor de histamina potente y selectivo. Algunos presentan actividad antialérgica.
- Algunos no presentan interacciones con el citocromo P4503A ni interferencia farmacocinética relevante con alimentos, medicamentos o proteínas de transporte intestinal.
- Son eficaces en el tratamiento de la rinitis intermitente y persistente.
- Mejoran los síntomas oculares.
- No presentan efectos sedantes ni anticolinérgicos.
- No inducen aumento de peso.
- No tienen efectos a nivel cardíaco.
- Posibilidad de ser usados en embarazo y lactancia.
- Tienen un rápido inicio de acción y larga duración, por lo que se pueden administrar una vez al día.
- No parece que desarrollen tolerancia (taquifilaxia).

La nueva revisión ARIA (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 interactúan con el citocromo P450 (Tabla 2). En niños con rinitis intermitente o persistente sugieren el uso de los antihistamínicos orales de nueva generación preferentemente a los antihistamínicos intranasales (recomendación condicional).

Suelen emplearse en toma única diaria y se aconseja el uso continuo en contraposición al régimen a demanda. El uso prolongado durante años con antihistamínicos es seguro. Algunos inducen un aumento de transaminasas, reversible tras la suspensión.

Tabla 2. Clasificación de los antihistamínicos H1. \*, Sin metabolismo a través de isoenzimas del citocromo P 450

CLASIFICACIÓN QUÍMICA Y FUNCIONAL DE LOS ANTIHISTAMÍNICOS H1		
CLASIFICACIÓN QUÍMICA	CLASIFICACIÓN FUNCIONAL	
	PRIMERA GENERACIÓN	SEGUNDA GENERACIÓN
Alquilaminas	Bromfeniramina, Clorfeniramina, Feniramina	Acrivastatina
Piperazinas	Hidroxicina, Oxatomida	Cetirizina*, Levocetirizina*
Piperidinas	Azitadina, Ciproheptadina, Ketotifeno	Astemizol, Loratadina, Desloratadina*, Ebastina, Fexofendina*, Mizolastina, Olopatadina, Terfenadina, Bilastina*
Etanolaminas	Clemastina, Dimenhidrinato, Difenhidramina, Doxilamina	----
Etilendiaminas	Antazolina, Pirilamina	-----
Fenotiazinas	Prometazina	-----
Otros	Doxepina	Azelastina, Emedastina

## 4.2. Antihistamínicos tópicos

Los más utilizados son Azelastina, Levocabastina y Olopatadina. Los antihistamínicos intranasales son eficaces en el lugar de administración, reduciendo el prurito nasal, rinorrea, estornudos y obstrucción nasal, pero no mejoran los síntomas oculares. Cuando se administran por vía ocular, son efectivos para tratar los síntomas de oculares a los 20 minutos de su administración. Requieren la aplicación dos veces al día y son bien tolerados, aunque la azelastina tiene mal sabor.

## 4.3. Corticoides intranasales

Los corticoides intranasales constituyen la medicación más potente disponible para el tratamiento de la rinitis alérgica y no alérgica. El fundamento

de la indicación de los corticoides nasales en el tratamiento de la rinitis alérgica es que se pueden alcanzar elevadas concentraciones del fármaco en la mucosa nasal con un riesgo mínimo de efectos adversos sistémicos. Son eficaces, mejorando todos los síntomas de la rinitis alérgica y de los síntomas oculares acompañantes. Si existe obstrucción nasal o síntomas frecuentes, se debe utilizar un corticoide nasal como primera línea de tratamiento, ya que es más eficaz que cualquier otro fármaco. Son el tratamiento de elección en la rinitis alérgica persistente moderada/grave, y tienen una recomendación condicional por encima de los antihistamínicos en la rinitis intermitente.

Se ha descrito que su efecto aparece 7-8 horas después de su administración, por su mecanismo de acción, aunque su máxima eficacia requiere hasta 2 semanas. Sin embargo, algunos pacientes mejoran en las 2 primeras horas.

Los corticoides intranasales son bien tolerados, los efectos adversos son pocos, de poca severidad y presentan una incidencia similar al placebo. Hay diferencias entre moléculas, tolerándose mejor aquellos con baja biodisponibilidad (Tabla 3), y pueden ser usados a largo plazo sin atrofia de la mucosa. La evidencia muestra que el uso de corticoides nasales a largo plazo está libre de los efectos asociados al uso prolongado de corticoides orales. Así, no se ha observado retraso del crecimiento en niños tratados con propionato de fluticasona o furoato de mometasona durante un año. Los fármacos más eficaces, los corticoides intranasales, son costo-efectivos cuando se comparan con fármacos menos eficaces.

Tabla 3. Biodisponibilidad sistémica de corticoides intranasales

Corticoide	Biodisponibilidad sistémica
Flusinolide	49%
Triamcinolona	46%
Beclometasona	44%
Budesonida	34%
Propionato de fluticasona	< 1%
Furoato de fluticasona	0.5%
Mometasona	< 0.1%
Ciclesonida	No detectable

#### 4.4. 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 encuentra en el tratamiento de aquellos pacientes que presentan rinitis y asma alérgicas asociadas y están especialmente recomendados si no se desean corticoides inhalados o nasales.

Los antileucotrienos son más eficaces que el placebo, equivalentes a los antihistamínicos orales e inferiores a los corticoides intranasales para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional. Sin embargo, parecen tener menos efecto en la rinitis alérgica perenne.

#### 4.5. Cromonas

Aunque son fármacos muy seguros, actualmente se consideran como tratamiento de segunda elección en el tratamiento de la rinitis alérgica por presentar una eficacia inferior a los antihistamínicos de segunda generación y los glucocorticoides intranasales. Las más utilizadas son el cromoglicado sódico y el nedocromil sódico que están disponibles como preparaciones intranasal y ocular. Tienen una eficacia moderada en los síntomas nasales pero si son eficaces sobre los síntomas oculares.

#### 4.6. Descongestionantes nasales-vasoconstrictores

Los descongestionantes intranasales (oximetazolina, nafazolina, xilometazolina) son eficaces a corto plazo para el tratamiento de la obstrucción nasal tanto en la rinitis alérgica como en la no alérgica. Sin embargo, no mejoran prurito, estornudos o rinorrea. Los descongestionantes nasales sólo deben usarse por breves períodos de tiempo (3-5 días máximo), ya que su uso prolongado puede provocar un efecto de rebote con edema de la mucosa nasal. Mantener el tratamiento por más tiempo puede acabar provocando una rinitis medicamentosa.

Se usan agentes vasoconstrictores como descongestionantes orales, especialmente efedrina, pseudoefedrina, fenilefrina y fenilpropanolamina. Los efectos secundarios sistémicos son frecuentes e incluyen irritabilidad, mareo, cefalea, temblor, insomnio, taquicardia e hipertensión. Los pacientes con glaucoma o hipertiroidismo y hombres mayores con retención urinaria por hipertrofia prostática también son una población de riesgo.

También existe la combinación de antihistamínicos orales y descongestionantes cuyo objetivo es mejorar la obstrucción nasal que no se consigue con el uso aislado de antihistamínico, aumentando los efectos secundarios.

## 4.7. 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 obstrucción nasal. Como todo medicamento anticolinérgico, su efecto secundario más importante es la sequedad de mucosas. Son raros los efectos sistémicos como retención urinaria, observándose también cefalea, irritación, quemazón y obstrucción nasal.

## 4.8. Anti-IgE (Omalizumab)

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante, humanizado, anti-IgE que forma complejos con la IgE libre, bloqueando su interacción con los receptores de IgE de alta afinidad (FcεRI) presentes en la superficie de mastocitos, basófilos y células dendríticas y disminuyendo los niveles de IgE libre en la circulación.

Omalizumab ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la rinitis alérgica, disminuyendo todos los síntomas nasales y mejorando la calidad de vida de los pacientes. También inhibe la respuesta nasal a la provocación con alérgeno. Sin embargo, debido a su alto coste, no existe en el momento actual la indicación de anti-IgE para el tratamiento de la rinitis alérgica, reservándose su uso para tratar el asma moderado-severo que no responde a otros tratamientos.

## 4.9. Corticoides sistémicos

En casos aislados, pacientes con síntomas severos que no responden a otros tratamientos o aquellos que son intolerantes a fármacos intranasales pueden necesitar tratamiento con corticoides sistémicos (p.e. Prednisona, comenzando con una dosis de 20-40 mg/día) durante un corto periodo de tiempo. Los corticoides se pueden administrar por vía oral o IM. (p.e. metilprednisolona 40-80 mg). El uso de corticoides orales a largo plazo y de corticoides intramusculares conlleva el riesgo de aparición de efectos secundarios.

## 4.10. Terapias alternativas

La medicina alternativa se utiliza de forma generalizada para el tratamiento de la rinitis alérgica y muchos pacientes que la utilizan están satisfechos.

Sin embargo, no existe ninguna prueba de la eficacia de la mayoría de estas terapias.

No existe evidencia de la eficacia de la acupuntura ni la homeopatía.

Algunos remedios a base de hierbas han demostrado ser eficaces, pero estos remedios suelen plantear problemas de seguridad e interacciones con otros medicamentos. De hecho, tales remedios pueden contener sustancias nocivas, debido a la falta de controles rigurosos en su elaboración, por lo que tampoco es aconsejable su uso.

#### 4.11. Cirugía

La cirugía no está indicada en el tratamiento de la rinitis alérgica aunque puede contribuir a la mejoría de los síntomas, siempre que existan comorbilidades susceptibles de ella.

La indicación para la cirugía nasal debe estar basada en la falta de mejoría tras el tratamiento y en la relevancia clínica y funcional de la enfermedad:

- Hipertrofia de los cornetes inferiores resistente a los fármacos.
- Desviaciones del tabique nasal con afectación funcional.
- Sinusitis crónica.
- Poliposis nasal.

### 5. Tratamiento de la rinitis en la paciente gestante

El tratamiento debe ser optimizado durante el embarazo y la lactancia para conseguir el bienestar de la madre sin riesgo para el hijo. Cualquier enfermedad que padezca la madre, si no está debidamente controlada, supone un doble riesgo puesto que afecta a ambos, madre y e hijo.

**5.1.** Habrá que cuidar al máximo las **medidas preventivas** de evitación dado que la exposición al alérgeno es factor necesario para la aparición de los síntomas de las enfermedades alérgicas. Además también se recomienda la evitación de irritantes agravantes.

**5.2.** Los **fármacos** utilizados para el tratamiento de las enfermedades alérgicas en general son seguros durante el embarazo.

Como normas generales en el momento de tratar a la mujer gestante deberemos tener en cuenta:

- Evitar la administración de fármacos si tenemos alternativas.
- Elegir la vía de administración adecuada, optando por la administración tópica siempre que sea posible.
- Utilizar los fármacos más seguros dentro de cada grupo farmacológico.
- Debemos utilizar la dosis mínima adecuada para el control de la enfermedad, dosis que se ajustará según la evolución de la paciente.

#### 5.2.1. *Antihistamínicos*

Se prefiere el uso tópico al uso sistémico. Son fármacos bastante seguros. Entre los orales, se recomiendan los de segunda generación, con menos efectos sedantes y anticolinérgicos, especialmente Loratadina y Cetirizina.

Son excretados por la leche materna en un porcentaje muy bajo, por lo que es segura su administración durante la lactancia.

#### 5.2.2. *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 por lo que su uso en dosis habituales no estaría contraindicado en el embarazo. Todas las guías recomiendan Budesonida como fármaco de elección.

#### 5.2.3. *Descongestivos*

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.

#### 5.2.4. *Anticolinérgicos*

A pesar de que se absorben escasamente por vía inhalatoria, se desaconseja su uso durante el primer trimestre de gestación.

### 5.2.5. Cromonas

Muestran gran seguridad 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.

### 5.2.6. Antileucotrienos

Existen pocos datos concluyentes acerca de la seguridad de su uso en el embarazo. Se recomienda su uso solo en gestantes con rinitis asociada a asma de difícil control en los que estos fármacos hayan demostrado su utilidad previamente.

### 5.2.7. 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 (fisura labial y palatina), prematuridad, bajo peso al nacer y preeclampsia. La prednisona es el corticoide oral de elección.

### 5.2.8. Omalizumab

No existen datos acerca de la seguridad de su uso en el embarazo. Como norma general se recomienda evitar en gestantes y en mujeres en periodo de lactancia.

**5.3. Inmunoterapia específica de alérgeno (IT).** Como norma general se acepta que la ITE no debe iniciarse durante el embarazo por el riesgo de reacciones sistémicas pero se puede continuar con su administración si ésta se había iniciado previamente demostrando beneficios sobre la enfermedad de la paciente.

**En resumen,** el tratamiento debe ser ajustado durante el embarazo extremando las medidas de prevención, lavados naso/oculares frecuentes y medidas de drenaje postural. En caso de precisar tratamiento como primera opción se recomienda la utilización de antihistamínicos o corticoides de forma tópica nasal; de primera elección azelastina y/o budesonida. Si fuera necesario también se pueden utilizar antihistamínicos de forma sistémica; de primera elección Loratadina. Se puede continuar el tratamiento con IT.

## 6. Tratamiento escalonado de la rinitis

La guía ARIA recomienda seguir un tratamiento escalonado, según su gravedad y grado de control (Figura 2). Recientemente, las directrices ARIA han sido revisadas, con objeto de establecer recomendaciones prácticas para el tratamiento de la rinitis alérgica en función de los mejores resultados actuales.

Figura 2. Tratamiento escalonado de la rinitis alérgica (modificado de BOUSQUET, J., et al. (2008), Allergy 63, pp. 8-160)



## 7. Bibliografía recomendada

- 1) ALLEN, DB., et al. (2002). «No growth suppression in children treated with the maximum recommended dose of fluticasone propionate aqueous nasal spray for one year», *Allergy Asthma Proc* 23(6), pp. 407-413.
- 2) ALVAREZ-CUESTA, E., et al. (2005). «Immunotherapy with depigmented glutaraldehyde-polymerized extracts: changes in quality of life». *Clin Exp Allergy* 35(5); 572-578.
- 3) ANTICO A., et al. (2006). «Anaphylaxis by latex sublingual immunotherapy». *Allergy* 61(10), pp. 1236-1237.
- 4) BACHERT, C., et al. (2004). «Levocetirizine improves quality of life and reduces costs in long-term management of persistent allergic rhinitis», *J Allergy Clin Immunol* 114(4), pp. 838-844.
- 5) BERGER, WE., et al. (2005). «Mometasone furoate improves congestion in patients with moderate- to-severe seasonal allergic rhinitis», *Ann Pharmacother* 39(12), pp. 1984-1989.
- 6) BERNSTEIN, DI., et al. (2004). «Treatment with intranasal fluticasone propionate significantly improves ocular symptoms in patients with seasonal allergic rhinitis», *Clin Exp Allergy* 34 (6), pp. 952-957.
- 7) BEZ, C., et al. (2004). «Effect of anti-immunoglobulin E on nasal inflammation in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis», *Clin Exp Allergy* 34(7), pp. 1079-1085.
- 8) BLAISS, MS. (2006), «Diphenhydramine vs desloratadine comparisons must consider risk-benefit ratio». *Ann Allergy Asthma Immunol* 97(1), pp. 121-122.
- 9) BOUSQUET, J., et al. (1996). «Improvement of quality of life by treatment with cetirizine in patients with perennial allergic rhinitis as determined by a French version of the SF-36 questionnaire», *J Allergy Clin Immunol* 98(2), pp. 309-16.
- 10) BOUSQUET, J., et al. (2001). «Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma», *J Allergy Clin Immunol* 108 (5 suppl), pp. 147-334.

- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) CANONICA, G.W., et al. (2003), «Noninjection routes for immunotherapy», *J Allergy Clin Immunol* 111(3), pp. 437-448; quiz 49.
- 14) CORRIGAN, C.J., et al. (2005), «Efficacy and safety of preseasonal-specific immunotherapy with an aluminium-adsorbed six-grass pollen allergoid», *Allergy* 60(6), pp. 801-807.
- 15) DES-ROCHES, A., et al. (1996), «Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. V- Duration of efficacy of immunotherapy after its cessation», *Allergy* 51, pp. 430-433.
- 16) DURHAM, S.R., et al. «Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy [see comments]», *N Engl J Med* 341(7), pp. 468-475.
- 17) ENG, P.A., et al. (2006), «Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood», *Allergy* 61(2), pp. 198-201.
- 18) FERRER, M., et al. (2005), «Double-blind, placebo-controlled study of immunotherapy with *Parietaria judaica*: clinical efficacy and tolerance», *J Investig Allergol Clin Immunol* 15(4), pp. 283-292.
- 19) INAL, A., et al. (2007), «Prevention of new sensitizations by specific immunotherapy in children with rhinitis and/or asthma monosensitized to house dust mite», *J Investig Allergol Clin Immunol*, 17(2), pp. 85-91.
- 20) KALINER, M.A. (2004), «Omalizumab and the treatment of allergic rhinitis», *Curr Allergy Asthma Rep* 4(3), pp. 237- 244.
- 21) KATELARIS, C.H., et al. (2002), «A comparison of the efficacy and tolerability of olopatadine hydrochloride 0.1% ophthalmic solution and cromolyn sodium 2% ophthalmic solution in seasonal allergic conjunctivitis», *Clin Ther* 24(10), pp. 1561-1575.
- 22) KUROWSKI, M., et al. (2004), «Montelukast plus cetirizine in the prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis: influence on clinical symptoms and nasal allergic inflammation», *Allergy* 59(3), pp. 280-288.



- 23) MIRONE, C., et al. (2004), «Efficacy and safety of subcutaneous immunotherapy with a biologically standardized extract of *Ambrosia artemisiifolia* pollen: a double-blind, placebo-controlled study», *Clin Exp Allergy* 34(9), pp. 1408-1414.
- 24) 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(2), pp. 251-256.
- 25) NAEPP expert panel report (2005), «Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment», *J Allergy Clin Immunol* 115, pp. 34-46.
- 26) NANDA, A., et al. (2004), «Dose dependence and time course of the immunologic response to administration of standardized cat allergen extract», *J Allergy Clin Immunol* 114(6), pp. 1339-1344.
- 27) NIGGEMANN, B., et al. (2006), «Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children», *Allergy*, 61(7), pp. 855-859.
- 28) ODELRAM, H., et al. (1989), «Topical levocabastine versus sodium cromoglycate in allergic conjunctivitis», *Allergy* 44(6), pp. 432-436.
- 29) PAJNO, GB., et al. (2001), «Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study», *Clin Exp Allergy* 31(9), pp. 1392-1397.
- 30) PENAGOS, M., et al. (2006), «Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials», *Ann Allergy Asthma Immunol* 97(2), pp. 141-148.
- 31) PHILIP, G., et al. (2007), «Efficacy of montelukast for treating perennial allergic rhinitis», *Allergy Asthma Proc* 28(3), pp. 296-304.
- 32) PLAUT, M., et al. (2005), «Clinical practice. Allergic rhinitis», *N Engl J Med* 353(18), pp. 1934-1944.
- 33) PLEWAKO, H., et al. (2002), «The effect of omalizumab on nasal allergic inflamación», *J Allergy Clin Immunol* 110(1), pp. 68-71.

- 34) ROBERTS, G., et al. (2006), «Grass pollen immunotherapy as an effective therapy for childhood seasonal allergic asthma», *J Allergy Clin Immunol* 117(2), pp. 263-268.
- 35) ROSENBLUT, A., et al. (2007), «Long-term safety of fluticasone furoate nasal spray in adults and adolescents with perennial allergic rhinitis», *Allergy* 62(9), pp.1071-1077.
- 36) SELNER, JC., et al. (1995), «Onset of action of aqueous beclomethasone dipropionate nasal spray in seasonal allergic rhinitis», *Clin Ther* 17(6), pp. 1099-1109.
- 37) SIMONS, FE. (2004), «Advances in H1-antihistamines», *N Engl J Med* 351(21), pp. 2203-2217.
- 38) SULLIVAN, PW., et al. (2004), «Cost-benefit analysis of first-generation antihistamines in the treatment of allergic rhinitis», *Pharmacoeconomics* 22(14), pp. 929-942.
- 39) VELAZQUEZ, L. (2006), «Accepted medicines for the treatment of rhinitis allergic during pregnancy», *Archivos de Alergia e Inmunología Clínica* 37(2), pp. 74-79.
- 40) WEINER, JM., et al. (1998), «Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials», *Bmj* 317(7173), pp. 1624-1629.
- 41) WILSON, AM., et al. (1998), «Effects of intranasal corticosteroids on adrenal, bone, and blood markers of systemic activity in allergic rhinitis», *J Allergy Clin Immunol* 102(4 Pt 1), pp. 598-604.
- 42) WILSON, AM., et al. (2004), «Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis», *Am J Med* 116(5), pp. 338-344.
- 43) WILSON, DR., et al. (2005), «Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis», *Allergy* 60(1), pp. 4-12.
- 44) YANEZ, A., et al. (2002), «Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis», *Ann Allergy Asthma Immunol* 89(5), pp. 479-484.





# Capítulo 3. Diagnóstico y tratamiento de las manifestaciones de alergia ocular

**Inmaculada M<sup>a</sup> Sánchez-Guerrero Villajos.**

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



## 1. Introducción

Las enfermedades oculares alérgicas ocupan un lugar importante entre las enfermedades alérgicas. Se suelen incluir dentro de las enfermedades alérgicas respiratorias, en concreto junto con las nasales, bajo el término de rinoconjuntivitis alérgica, aunque en ocasiones pueden ser la única manifestación de alergia.

Se han descrito cinco tipos principales de alergia ocular: la conjuntivitis alérgica estacional (CAE), la conjuntivitis alérgica perenne (CAP), la queratoconjuntivitis vernal (KCV), la queratoconjuntivitis atópica (KCA) y la conjuntivitis papilar gigante (CPG). Además, incluiremos la blefarconjuntivitis de contacto, enfermedad alérgica que afecta al párpado.

La forma más prevalente de alergia ocular es la conjuntivitis alérgica aguda, tras la exposición episódica al alérgeno, seguida por la conjuntivitis alérgica estacional y la perenne. Estas son enfermedades oculares relativamente benignas que causan molestias pero típicamente no alteran la visión.

Las queratoconjuntivitis vernal y atópica son las formas crónicas, bilaterales y severas de inflamación alérgica de la superficie ocular. Pueden causar daño severo de la superficie ocular, conduciendo a la aparición de cicatrices corneales y pérdida de visión si no se tratan apropiadamente. Por último, la conjuntivitis papilar gigante tiene un origen irritativo.

Conjuntivitis significa *inflamación de la conjuntiva* y es el diagnóstico más probable en un paciente con ojo rojo y secreciones.

La conjuntiva es la membrana mucosa que recubre el interior de la superficie de los párpados y la superficie del globo ocular hasta el limbo. La porción que cubre el globo ocular es la conjuntiva bulbar y la porción que reviste los párpados es la conjuntiva tarsal. Es un sitio de considerable actividad inmunológica.

La conjuntiva es generalmente transparente. Cuando se inflama, como en la conjuntivitis, se ve rosa o roja desde lejos. Al examinarla de cerca se pueden observar finos vasos sanguíneos, es lo que se llama *inyección*, en contraste con la extravasación sanguínea, que se ve en la hemorragia subconjuntival. Todas las conjuntivitis se caracterizan por un ojo rojo, pero no todos los ojos rojos son conjuntivitis.

La *conjuntivitis alérgica* (CA) afecta al menos al 20 % de la población y su incidencia está aumentando. Es una enfermedad de adultos jóvenes, de inicio sobre los 20 años. Los síntomas tienden a disminuir con la edad, pero los adultos mayores pueden continuar con síntomas severos.

La CA se asocia con otras enfermedades alérgicas, especialmente rinitis alérgica, asma y dermatitis atópica.

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 disconfort 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.

## 2. Clasificación

### 2.1. Clasificación de la conjuntivitis

La conjuntivitis aguda se puede clasificar como infecciosa o no infecciosa y después dividirse en cuatro tipos principales:

- Infecciosa
  - Bacteriana
  - Viral

- No infecciosa
    - Alérgica
    - No alérgica
  - *Conjuntivitis Bacteriana*. Es altamente contagiosa y presenta secreción purulenta amarilla, blanca o verde en los márgenes palpebrales, uni o bilateral, durante todo el día, con costras al levantarse por la mañana.
  - *Conjuntivitis viral*. Es altamente contagiosa. Se acompaña de pródromos viral. Presenta inyección, secreción mucosa o seromucosa y sensación de ardor o arenilla en un ojo. El segundo ojo se afecta en 24 a 48 horas, habitualmente. Es un proceso autolimitado.
  - *Conjuntivitis no infecciosa, no alérgica*. Los pacientes pueden presentar un ojo rojo y lagrimeo no relacionado con proceso infeccioso o inflamatorio. La secreción es más moco que pus. Habitualmente la causa es un insulto mecánico o químico transitorio.
  - Los pacientes con ojo seco pueden referir enrojecimiento o lagrimeo crónicos o intermitentes.
  - Los pacientes cuyos ojos se han irrigado tras salpicaduras de productos químicos pueden tener enrojecimiento y lagrimeo, relacionada con la irritación mecánica de la irrigación.
  - Los pacientes con un cuerpo extraño ocular que han expulsado espontáneamente, pueden presentar enrojecimiento y lagrimeo durante 12 a 24 horas.
- Todas estas causas generalmente mejoran espontáneamente en 24 horas.
- *Conjuntivitis alérgica*. A la que dedicaremos la mayor parte del tema.

## 2.2. Clasificación de la conjuntivitis alérgica

La conjuntivitis alérgica (CA) se ha clasificado tradicionalmente en aguda, estacional y perenne, de acuerdo con su duración en el tiempo.

- *Conjuntivitis alérgica aguda*. Es una reacción de hipersensibilidad de inicio repentino causada por exposición ambiental, normalmente a un alérgeno conocido, como el pelo del gato. Los síntomas pueden aparecer rápidamente (tan rápido como 30 minutos). Una vez finaliza la expo-



sición al alérgeno, los síntomas generalmente se resuelven en 24 horas. Se caracteriza por episodios intensos de prurito, hiperemia, lagrimeo, quemosis, y edema palpebral.

- *Conjuntivitis alérgica estacional*. Frecuentemente asociada con rinitis y es atribuible a pólenes la mayoría de las veces. Tiene un comienzo menos dramático que la anterior, se desarrolla en días a semanas, y presenta un curso predecible que se corresponde con una o más estaciones polínicas específicas.

Los alérgenos estacionales incluyen pólenes de árboles en la primavera, pólenes de hierbas en el verano y pólenes de malezas a finales de verano y otoño, aunque hay alguna variación según la localización geográfica.

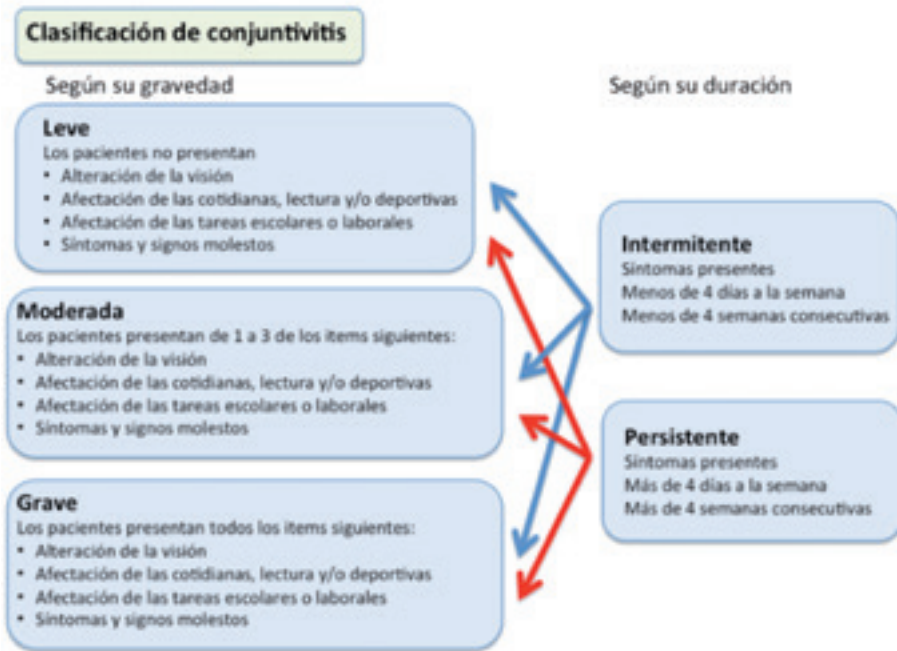
- *Conjuntivitis alérgica perenne*. Es una conjuntivitis alérgica moderada, crónica, creciendo y menguando, relacionada con exposición ambiental durante todo el año, habitualmente a alérgenos de interior, como ácaros, epitelios de animales y hongos.

Dada la asociación entre conjuntivitis y rinitis alérgicas y basándose en la guía ARIA que tiene en cuenta la *frecuencia y severidad de los signos y síntomas*, el documento de consenso publicado por el Comité de Rinoconjuntivitis de la SEAIC, ha propuesto recientemente la siguiente clasificación (Figura 1):

- *Conjuntivitis alérgica intermitente* cuando los síntomas se presentan durante un máximo de 4 días a la semana o un máximo de 4 semanas consecutivas.
- *Conjuntivitis alérgica persistente* cuando los síntomas oculares se mantienen durante más de 4 días a la semana y más de 4 semanas consecutivas.

Atendiendo a la severidad, propone que la CA se debe considerar *leve* cuando los signos y síntomas no son molestos, no afecta la visión, y no interfiere con las actividades laborales o escolares ni las actividades de ocio incluida la lectura; *moderada* cuando aparece 1 a 3 ítems; y *severa* cuando aparecen todos.

Figura 1. Clasificación de la conjuntivitis alérgica propuesta en el Consensus Document on Allergic Conjunctivitis (DECA), (2015) J Investig Allergol Clin Immunol 25(2), pp. 94-106



### 3. Fisiopatología de la conjuntivitis alérgica

La CA es el resultado del contacto de un alérgeno con la superficie del ojo en una persona que es alérgica a ese alérgeno. Es una reacción de hipersensibilidad inmediata de tipo I mediada por IgE.

La respuesta alérgica se produce en dos fases:

- La *respuesta inmediata* a alérgenos está mediada fundamentalmente por mastocitos, que están presentes en elevadas concentraciones en el epitelio conjuntival y más aún en pacientes con conjuntivitis alérgica. Los mastocitos se activan cuando el alérgeno se une de forma específica con la IgE en la superficie celular y se liberan mediadores químicos por exo-

citosis. La histamina es el principal mediador de la respuesta inmediata. Produce vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y prurito. Tanto los receptores H1 como los H2 juegan un papel en la alergia ocular. Se han medido niveles elevados de histamina en las lágrimas de pacientes con conjuntivitis alérgica estacional.

- La *fase tardía* de la reacción alérgica comienza con el aflujo de otras células inflamatorias, atraídas por las citoquinas y quemoquinas liberadas por los mastocitos en la fase inmediata. Los eosinófilos, basófilos, y neutrófilos aparecen 6 a 10 horas tras la provocación alérgica, seguidos por linfocitos y monocitos. Los eosinófilos producen y liberan leucotrieno C4, peroxidasa del eosinófilo, proteína catiónica del eosinófilo e histamina a la lágrima. La actividad de estas células produce inflamación continua.

Se han demostrado eosinófilos en legrado conjuntival hasta en un 80 por ciento de pacientes con conjuntivitis alérgica aguda.

#### 4. Manifestaciones clínicas de la conjuntivitis alérgica

El prurito ocular es el síntoma más importante, tanto que su ausencia debe hacer sospechar otra enfermedad, algunos pacientes refieren quemazón. El enrojecimiento también es prácticamente constante. El edema palpebral es frecuente. Los síntomas suelen ser bilaterales, aunque un ojo puede estar más afectado que el otro. También pueden presentar algunas costras leves al despertar, la secreción que produce es acuosa y no purulenta. Puede asociarse fotofobia moderada. El dolor ocular no es característico de la conjuntivitis alérgica y suele indicar patologías serias como glaucoma de ángulo cerrado, escleritis o epiescleritis.

Los pacientes con conjuntivitis alérgica con frecuencia tienen una historia de atopia. Se debe preguntar por síntomas similares en el pasado y los supuestos desencadenantes.

#### 5. Exploración física de la conjuntivitis alérgica

La enfermedad alérgica ocular afecta primariamente a la conjuntiva. Los hallazgos físicos incluyen enrojecimiento (que suele ser difuso, afectando

las conjuntivas bulbar, palpebral y tarsal), lagrimeo, secreción acuosa y edema conjuntival (quemosis). El edema de párpados también es común.

Pueden presentar edema infraorbitario y oscurecimiento debidos a dilatación venosa subcutánea, conocidos como signos alérgicos. Los pacientes con síntomas prolongados pueden presentar líneas transversas o pliegues bajo los párpados inferiores (líneas de Dennie-Morgan).

En pacientes con rinitis alérgica concomitante, la exploración de la mucosa nasal puede mostrar varios hallazgos típicos como: una mucosa nasal azulada o pálida, edema de cornetes y rinorrea clara en la cavidad nasal. Si la vía aérea nasal está obstruida, se puede observar rinorrea clara cayendo por la parte posterior de la faringe.

## 6. Diagnóstico de conjuntivitis

La conjuntivitis es un diagnóstico clínico de exclusión. Se puede hacer el diagnóstico en un paciente con un ojo rojo y secreción, solamente si la visión es normal y no hay evidencia de queratitis, iritis o glaucoma de ángulo cerrado. Los pacientes con cualquier tipo de conjuntivitis se quejan de formación de costras por la mañana y enrojecimiento difuso de toda la conjuntiva con secreción durante el día.

El Diagnóstico de la CA se basa en una historia familiar y personal de atopia, signos y síntomas clínicos característicos y demostración de IgE específica responsable de los síntomas.

1.1. *Historia clínica.* Los pacientes pueden tener una historia sugestiva de CA a cualquier edad, independientemente del sexo. Suele acompañarse de rinitis (en 66% de adultos y 97% de niños), asma (16% de adultos y 56% de niños) y dermatitis atópica (en 25-42% de adultos y 33% de niños). La CA generalmente afecta a ambos ojos y los pacientes refieren prurito conjuntival, lagrimeo y sensación de ardor. Los casos más severos pueden presentar visión borrosa y fotofobia.

Se puede observar hiperemia conjuntival leve o moderada y edema de moderada severidad. Los párpados pueden estar edematosos y a veces se observan áreas difusas de hipertrofia papilar leve en la conjuntiva palpebral. La secreción es acuosa o mucóide, y la córnea no se suele afectar.

- 1.2. El diagnóstico de CA se confirma mediante la obtención de resultados positivos con los alérgenos sospechosos en las *pruebas cutáneas* (*Prick-test e intradermorreacción*) o en la *IgE sérica específica* frente al alérgeno completo o frente a sus componentes moleculares purificados (técnicas descritas en el tema 1 para el diagnóstico de la rinitis alérgica). Los resultados de las pruebas cutáneas y/o la determinación de IgE específica en suero no son siempre concluyentes, ya que hasta un 24% de pacientes puede estar sensibilizado a múltiples alérgenos. Además, en algunos casos de CA, los resultados de las pruebas cutáneas son negativos, sobre todo si no se asocia con rinitis. Por otra parte, hay que tener en cuenta, al igual que ocurre con la rinitis, que una positividad en las pruebas no implica necesariamente la presencia de alergia clínica relevante.
- 1.3. También se pueden medir los niveles de *IgE específica libre*, *IgE total*, *citoquinas*, y *marcadores inflamatorios* como la proteína catiónica del eosinófilo en las lágrimas. El *citodiagnóstico conjuntival* es otra opción, pero no es útil en la práctica clínica diaria y solo se usa en investigación.
- 1.4. En ocasiones, puede ser necesario realizar una *prueba de provocación conjuntival* para confirmar el diagnóstico etiológico de la CA, confirmando la reactividad del alérgeno en la conjuntiva. Esta prueba es especialmente útil en pacientes con pruebas cutáneas e IgE sérica específica negativas y una historia clínica sugestiva de CA, puesto que puede demostrar la respuesta local y específica de la conjuntiva. Igualmente, una provocación conjuntival puede ayudar en el diagnóstico de pacientes sensibilizados a múltiples alérgenos y en determinados pacientes con alergia ocupacional. Consiste en la instilación a nivel conjuntival del alérgeno en concentraciones crecientes para comprobar si se desencadena sintomatología conjuntival y confirmar si el alérgeno es realmente relevante en la conjuntivitis o no. Se dispone de varios viales con concentraciones crecientes del alérgeno a testar. Se comienza con la administración a nivel conjuntival de una gota del vial de menor concentración y cada 15 minutos se administra una gota de la siguiente concentración. La prueba se detiene al administrar la dosis de mayor concentración o bien en caso de positividad tras la administración de cualquiera de las concentraciones. La prueba se considera positiva si aparecen síntomas conjuntivales (picor, enrojecimiento, lagrimeo), en cuyo caso, se administra un colirio o un antihistamínico

oral y los síntomas van desapareciendo gradualmente. La prueba se considera negativa y por tanto se descarta la implicación del alérgeno testado, si no se reproducen los síntomas conjuntivales.

## 7. Diagnóstico diferencial de la conjuntivitis alérgica

No hay signos o síntomas universales que diferencien estos procesos en todos los casos y pueden coexistir en el mismo paciente más de un proceso.

- Formas más severas de enfermedad alérgica ocular: queratoconjuntivitis vernal, queratoconjuntivitis atópica y conjuntivitis papilar gigante (Tabla 1).
- Infección: La infección viral es habitualmente unilateral, aunque puede ser bilateral. Las infecciones bacterianas producen secreción purulenta.
- Ojo seco: Afecta a la córnea mientras que la CA afecta principalmente a la conjuntiva.
- Blefaritis: Afecta a los párpados, mientras que la CA afecta principalmente a la conjuntiva.
- Conjuntivitis tóxica: Es una reacción irritante por fármacos oculares, fundamentalmente conservantes de colirios, soluciones de lentes de contacto y lágrimas artificiales.
- Rosácea ocular.
- Queratitis: que puede ser estéril o infecciosa. Es unilateral con afectación corneal y puede causar pérdida de visión.
- Glaucoma de ángulo cerrado: Con dolor unilateral severo y pérdida de visión, por edema corneal.
- Epiescleritis-escleritis: Asociada con dolor importante.

Tabla 1. Características diferenciales entre las distintas enfermedades oculares alérgicas. Modificado de MANTELLI, F., et al. (2009), «A simple and rapid diagnostic algorithm for the detection of ocular allergic diseases», *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 9(5), pp. 471-476

	CA	EY	RA	OPC	SEC
Historia familiar	Frecuente	Possible	Comunes	Possible	Possible
Asociación con enf. Alérgicas	Alergia/coria	Variable	Dermatitis/urticaria/coria	Variable	Variable
Grupo de edad	Niños/adultos	Niños	Adultos	Adultos/comunes/adultos	Adultos
Sexo	Sin predominio	Hombres	Hombres	Sin predominio	Sin predominio
Estación	Primavera/Verano	Primavera/Verano	Perenne	No	No
Exposición a agentes múltiples	No	No	No	No	Si
Lentes de contacto	No	No	No	Si	No
Prurito ocular	Presente	Absente	Presente	Presente	Presente
Alergias conjuntival	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Estabildi	Presente	Absente	Constante	Constante	Variable
Secreción	Acriva	Mucosa	Variable	Mucosa	Variable
Afectación palpebral	Edema	Edema			
Parasitosis	Dermatitis	Edema	Dermatitis	No	
Afectación corneal	No	Si	Si	No	No
Alargamiento papilar	No	> 1 mm	> 3mm	0.5-1 mm	No
Disconfort visual	Mínimo	Medio	Severo	Mínimo	Mínimo
IgE total	Alta	Variable	Muy alta	Variable	Variable
Pruebas de IgE específicas	Positivo	Variable	Positivo	Variable	Variable
Exudados conjuntival	Presente	Típico	Típico	Presente	No
Células corneales califormes	Aumentada	Aumentada	Reducida	Variable	Variable
Respuesta a antihistamínicos y/o estabilizadores de mastocitos	Típico	Bajo	Bajo	Variable	No
Respuesta a corticoides tópicos	Constante	Constante	Constante	Constante	Constante

## 8. Tratamiento de la conjuntivitis alérgica

### 8.1. Medidas generales

Son útiles para la mayoría de pacientes con conjuntivitis alérgica:

- Los pacientes no se deben frotar los ojos puesto que el frotamiento puede producir degranulación mecánica de los mastocitos y empeorar los síntomas.
- Las compresas frías pueden ayudar a reducir el edema palpebral y periorbitario.
- El uso frecuente de lágrimas artificiales a lo largo del día también pueden ayudar a diluir y eliminar alérgenos.
- Los pacientes deben disminuir o suspender el uso de lentes de contacto durante los periodos sintomáticos, debido a la tendencia de los alérgenos de adherirse a la superficie de las lentillas.
- El uso de gafas de sol previene el contacto con neumoalérgenos y mejoran la fotofobia.

### 8.2. Evitación alérgica

La evitación o reducción del contacto con alérgenos conocidos y el control apropiado de la exposición ambiental son críticos para el tratamiento de la CA, especialmente en los casos más severos. Aunque, como ocurre en la rinitis, no se ha podido demostrar la eficacia de estas medidas de forma aislada.

### 8.3. Tratamiento farmacológico

#### 8.3.1. *Tratamientos tópicos*

Incluyen:

- combinación de antihistamínico/vasoconstrictor,
- antihistamínico con propiedades estabilizadoras de mastocitos,
- estabilizadores de los mastocitos,
- glucocorticoides tópicos, para los síntomas refractarios.



### *8.3.1.1. Combinación de antihistamínico/vasoconstrictor*

El antihistamínico bloquea de forma competitiva y reversible los receptores de histamina en la conjuntiva y párpados, inhibiendo las acciones de los mediadores primarios del mastocito. El vasoconstrictor activa los receptores alfa-adrenérgicos de los vasos sanguíneos, produciendo vasoconstricción y disminuyendo el edema conjuntival. Se puede usar hasta cuatro veces al día durante el episodio agudo.

Son apropiados para uso a corto plazo (menos de dos semanas) o episódico. El uso regular durante más de dos semanas puede conducir a hiperemia de rebote por el componente vasoconstrictor. Los pacientes deben comprender que pueden tener mayor enrojecimiento ocular durante varios días cuando suspendan estas medicaciones.

### *8.3.1.2. Antihistamínicos con propiedades estabilizadoras de mastocitos*

Incluyen olopatadina, azelastina, levocabastina, ketotifeno y emedastina. Estos agentes tienen dos principales acciones :

- Como antihistamínico bloquean los receptores de histamina.
- Como estabilizadores de mastocitos, inhiben la degranulación del mastocito, limitando la liberación de histamina, triptasa y prostaglandina D2. Estos fármacos también inhiben la actividad leucocitaria y frenan la liberación de mediadores de basófilos, eosinófilos y neutrófilos. La dosificación es de dos veces al día para la mayoría de los productos. El inicio de acción tiene lugar en minutos para la mayoría de los fármacos. Se debe mantener al menos durante dos semanas para alcanzar la eficacia completa de terapia profiláctica.

Como efecto secundario frecuente presentan escozor y ardor tras la instilación. Puede ayudar la refrigeración de las gotas y/o usar lágrimas artificiales refrigeradas antes de los medicamentos. Otros efectos adversos incluyen dolor de cabeza y aumento de la sequedad ocular.

### *8.3.1.3. Estabilizadores de mastocitos*

Incluyen cromoglicato sódico y nedocromil. La eficacia completa se alcanza 5 a 14 días después del inicio de la terapia por lo que no son útiles para síntomas agudos y su dosificación es de cuatro veces al día. Constituyen una opción para pacientes con conjuntivitis alérgica estacional que no toleran

otros tratamientos y pueden anticipar cuándo empezarán sus síntomas. Estos pacientes deberán empezar el tratamiento dos a cuatro semanas antes de la estación polínica. Sin embargo, para la mayoría de los pacientes, los antihistamínicos con propiedades estabilizadoras de mastocitos son más convenientes y efectivos.

#### *8.3.1.4. Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)*

Bloquean la acción de la ciclooxigenasa e inhiben la conversión de ácido araquidónico a prostaglandinas y tromboxanos. Los AINE tópicos son eficaces comparado con placebo en el tratamiento de la conjuntivitis alérgica. Sin embargo, son menos efectivos que los antihistamínicos tópicos y tienen utilidad limitada en la mayoría de los casos.

Los AINE tienen probada eficacia contra hiperemia y prurito conjuntival aunque producen sensación de ardor y escozor.

#### *8.3.1.5. Glucocorticoides oculares tópicos*

Las preparaciones de glucocorticoides tópicos se pueden usar en pacientes con síntomas refractarios. Por sus potenciales efectos secundarios serios como pérdida de visión, formación de cataratas, aumento de la presión intraocular (PIO), glaucoma e infecciones, su uso debe ser supervisado por un oftalmólogo.

Los corticoides oculares son los agentes antiinflamatorios más potentes ya que interfieren con la síntesis intracelular de proteínas e inhiben la fosfolipasa A<sub>2</sub>, reduciendo la formación de mediadores lipídicos derivados del ácido araquidónico. Esto previene la liberación de enzimas hidrolíticas, crecimiento de fibroblastos y cambios de la permeabilidad vascular. También actúan inhibiendo la producción de citoquinas y la migración de células inflamatorias.

Los glucocorticoides tópicos solo se deben usar en ciclos cortos de dos semanas como máximo en pacientes en los que los antihistamínicos con propiedades estabilizadoras de mastocitos no controlan los síntomas adecuadamente.

Se administran 2 a 4 veces al día. El uso de estos fármacos durante más de 6 semanas se asocia con elevado riesgo de complicaciones por lo que no se consideran fármacos de primera línea para la CA.

Los llamados corticoides suaves, menos potentes, son un grupo de glucocorticoides tópicos que presentan bajo riesgo de aumento de la presión intraocular PIO ya que por su formulación sufren rápida inactivación tras la penetración en la córnea. Se usan para tratar la inflamación moderada. Sin embargo, cuando la inflamación es severa, los fármacos de elección son betametasona, dexametasona y prednisolona. Se deben administrar las dosis más bajas posibles durante cortos periodos en todos los casos.

#### *8.3.1.6. Corticoides intranasales*

No son el tratamiento de elección para la CA, pero pueden mejorar los síntomas oculares disminuyendo el reflejo naso-ocular en pacientes que también tienen rinitis. Sobre todo, furoato de mometasona y furoato de fluticasona pueden mejorar los síntomas de la rinoconjuntivitis alérgica. El uso prolongado durante varios meses no parece acompañarse de un riesgo significativo de hipertensión ocular o glaucoma.

Aún así, se recomienda llevar a cabo un seguimiento cuidadoso de pacientes que presenten cambios en la visión o una historia de presión intraocular elevada, glaucoma y/o cataratas.

#### *8.3.1.7. Uso de múltiples gotas oculares*

Por ejemplo, medicación tópica y lágrimas artificiales. Se recomienda espaciar las gotas unos pocos (3-5) minutos si es posible, para que la instilación de la segunda gota no lave la primera. Cerrar los párpados durante unos pocos segundos tras la instilación ayuda la absorción por los tejidos oculares. El parpadeo repetitivo se debe evitar en lo posible, ya que genera presión negativa y hace que la medicación tópica lave la superficie ocular más rápidamente.

### *8.3.2. Terapia sistémica*

#### *8.3.2.1. Los antihistamínicos orales se usan en el tratamiento de la conjuntivitis alérgica que se asocia a síntomas no oculares*

Los antihistamínicos de primera generación no se recomiendan por su efecto sedante y actividad anticolinérgica. Los antihistamínicos de segunda generación (bilastina, cetirizina, desloratadina, ebastina, fexofenadina, levocetirizina, loratadina, mizolastina, y rupatadina) presentan eficacia similar pero producen menos sedación y menos

efectos secundarios. Los antihistamínicos orales se administran normalmente para controlar los síntomas nasales y oculares en pacientes con rinoconjuntivitis. Sin embargo, cuando los síntomas son solo oculares, se prefieren las medicaciones tópicas porque actúan más rápida y efectivamente y es menos probable que produzcan efectos secundarios sistémicos. Por otra parte, los antihistamínicos orales pueden causar sequedad de membranas mucosas y descenso de la producción de lágrimas en algunos pacientes, especialmente aquellos con ojo seco concomitante.

Alcanzan su nivel máximo en 30 minutos a 3 horas. Tienen un inicio de acción lento comparado con los fármacos tópicos, ya que su efecto completo se alcanza después de varios días de tratamiento, aunque esto no es relevante si se toman profilácticamente.

#### *8.3.2.2. Antileucotrienos*

Se ha revisado en un meta-análisis el papel de los antileucotrienos en el control de los síntomas oculares en la CA. Mostró que montelukast era más efectivo que el placebo en la CA estacional, pero menos que los antihistamínicos orales.

#### *8.3.2.3. Omalizumab (anti-IgE)*

Aunque se ha observado mejoría de los síntomas oculares en pacientes tratados con omalizumab, no está autorizado su uso para el tratamiento de la CA.

#### *8.3.2.4. Tratamientos alternativos*

- La medicina tradicional china incluye hierbas, acupuntura, masaje y tratamiento dietético.
- Los estudios de acupuntura para el tratamiento de la rinitis alérgica han mostrado escasos beneficios.
- Hay varias hierbas medicinales que han demostrado eficacia. Los pacientes deberían familiarizarse con los efectos secundarios y saber que estos productos no siguen controles de seguridad.
- Sprays nasales con soluciones de capsaicina o polvo de celulosa inerte micronizado han mostrado eficacia en la rinitis alérgica cuando se administra varias veces al día.

- Los estudios realizados sobre preparaciones de hierbas, productos homeopáticos, y otras terapias alternativas para el tratamiento de la CA son de poca calidad o muestran pocos beneficios.

## 8.4. Inmunoterapia

La OMS recomienda la inmunoterapia específica de alérgeno como un tratamiento efectivo en pacientes con enfermedad alérgica tanto rinoconjuntivitis como asma.

Existen datos basados en la evidencia científica de la mejoría de los síntomas oculares en pacientes con CA que reciben inmunoterapia específica sublingual o subcutánea, incluso tras la suspensión del tratamiento (Ver apartado de Tratamiento con Inmunoterapia de la rinitis alérgica-Tema 2).

## 8.5. Tratamiento de situaciones específicas

### 8.5.1. Conjuntivitis alérgica aguda

La mayoría de las conjuntivitis alérgicas agudas son autolimitadas en menos de 24 horas y no necesitan tratamiento a largo plazo. Un ejemplo común ocurre en el paciente alérgico a gato que visita una casa con gato. El pilar del tratamiento es la evitación futura del alérgeno.

Si se necesita tratamiento farmacológico, la combinación de antihistamínico con vasoconstrictor tópico suele ser suficiente para tratar síntomas de corta duración (menos de 2 semanas). Se debe informar al paciente que estos fármacos son solo para tratamientos cortos o episódicos. Los antihistamínicos tópicos con propiedades estabilizadoras de mastocitos también son efectivos.

Los antihistamínicos orales no sedantes son otra opción aunque los agentes tópicos son más rápidos de acción y con menos posibilidades de causar efectos adversos sistémicos y por tanto preferidos cuando los síntomas oculares son el principal problema.

### 8.5.2. Exposición anticipada

Para pacientes que pueden anticipar la exposición a un alérgeno específico y premedicarse, el uso de antihistamínico tópico con propiedades estabilizadoras del mastocito, empezando el día antes de la exposición y continuando hasta un día después de la exposición, es normalmente efectivo para prevenir los síntomas parcial o completamente.

### 8.5.3. Episodios frecuentes

Los antihistamínicos tópicos con propiedades estabilizadoras de mastocitos son de elección para los que ocurren más de 2 días al mes.

### 8.5.4. Conjuntivitis alérgica estacional y perenne

Ambas se tratan igual. Los antihistamínicos tópicos con propiedades estabilizadoras de mastocitos son de elección para tratar ambas. Otros agentes útiles son los estabilizadores de mastocitos tópicos y los antihistamínicos orales.

Para pacientes con conjuntivitis alérgica estacional, el tratamiento se debería iniciar al menos dos a cuatro semanas antes del inicio de los síntomas siempre que sea posible para optimizar la eficacia. Se puede predecir según la experiencia del paciente en años anteriores. Así, se obtiene un control sintomático mejor que cuando se inicia el tratamiento una vez que los síntomas han aparecido.

### 8.5.5. Pacientes con rinitis concomitante

Puede ser útil la adición de un glucocorticoide intranasal o un antihistamínico oral.

### 8.5.6. Ojo seco concomitante

El ojo seco o falta de producción lagrimal es un trastorno muy común, sobre todo entre mujeres y adultos jóvenes. En todos los pacientes con conjuntivitis alérgica que no responden completamente a tratamientos estándar se debe descartar la presencia de ojo seco.

El ojo seco puede coexistir con conjuntivitis alérgica y empeorarla al aumentar la concentración de alérgeno ya que disminuye la capacidad para enjuagarlo.

Algunos fármacos, como los antihistamínicos orales, pueden disminuir la producción de lágrimas debido a sus efectos anticolinérgicos. Estos pacientes responden al uso frecuente de lágrimas artificiales a lo largo del día.

### 8.5.7. Necesidad de terapia más agresiva

En unos pocos pacientes con conjuntivitis alérgica severa, los antihistamínicos tópicos con propiedades estabilizadoras de mastocitos no controlan los síntomas. En ellos, se puede considerar un ciclo corto, no más de dos semanas, de corticoides tópicos suaves. El tratamiento debe ser supervisado por un oftalmólogo.

Ciclosporina tópica y tacrolimus se han usado fuera de indicación y con muy diferentes dosificaciones y concentraciones para tratar la enfermedad ocular alérgica severa. Sin embargo, no hay guías para el uso de estos agentes y no existen ensayos que comparen su eficacia con corticoides tópicos.

#### 8.5.8. Mujeres embarazadas

El control de la CA en mujeres embarazadas y niños pequeños empieza con una optimización de la evitación alérgica y las medidas generales no farmacológicas. Si estas medidas no controlan los síntomas, se intentará cromoglicato sódico. La dosis es de una o dos gotas en cada ojo, cuatro veces al día y lleva una o dos semanas para ser completamente efectivo. Si se puede predecir la exposición al alérgeno, se debe iniciar el tratamiento dos semanas antes.

Si el cromoglicato sódico no es suficiente, se pueden administrar antihistamínicos tópicos que son bastante seguros.

Los glucocorticoides tópicos se deben usar con precaución en mujeres embarazadas y bajo la supervisión de un oftalmólogo y un obstetra.

La inmunoterapia específica de alérgeno es otra opción para el tratamiento de los síntomas severos. No se debe iniciar durante el embarazo, aunque se puede continuar en mujeres que la recibían previamente, con buena tolerancia y mejoría de los síntomas.

Los vasoconstrictores y descongestivos tópicos están contraindicados.

#### 8.5.9. Niños pequeños

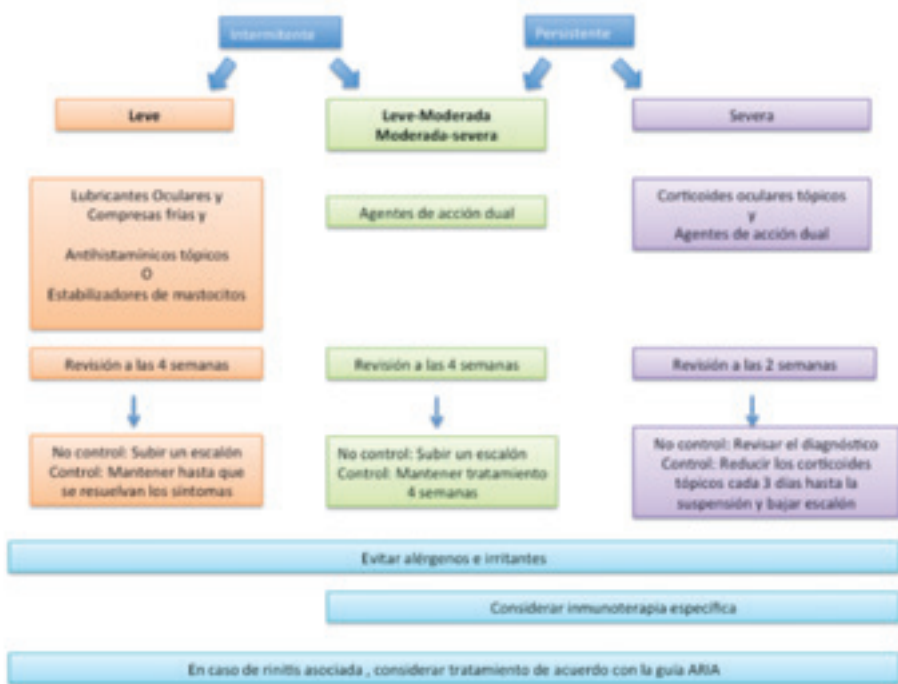
El enfoque terapéutico de la CA en niños pequeños es similar al de los adultos. Muchas de las medicaciones tópicas están aprobadas para niños mayores de 2 años.

Los niños con síntomas severos se deben remitir al alergólogo para valorar el inicio de inmunoterapia específica de alérgeno.

### Propuesta de tratamiento

Basándose en los enfoques terapéuticos disponibles para la CA, *el Consensus Document on Allergic Conjunctivitis (DECA)*, elaborado recientemente por miembros del Comité de Rinoconjuntivitis de la SEAIC, ha propuesto un algoritmo de tratamiento (Figura 2), que todavía tiene que ser validado.

Figura 2. Tratamiento de la conjuntivitis alérgica propuesta en el Consensus Document on Allergic Conjunctivitis (DECA), (2015) J Investig Allergol Clin Immunol 25(2), pp. 94-106



Se debe evaluar la respuesta a cualquier tratamiento a las 4 semanas, excepto en el caso de los corticoides tópicos, que requieren un intervalo más corto (2 semanas) por sus potenciales efectos secundarios.

## 9. Otros tipos de alergia ocular

De los cinco tipos de alergia ocular descritos, hemos revisado extensamente la conjuntivitis alérgica estacional y perenne que son las formas de presentación más frecuentes. Ahora nos centraremos en las restantes.

La KCA y la KCV son formas crónicas, bilaterales y severas de inflamación alérgica ocular. Pueden causar daño severo de la superficie ocular, produ-



ciendo cicatrices corneales y pérdida de visión si no se tratan apropiadamente. Las reacciones de hipersensibilidad de tipo I son importantes en estas enfermedades, aunque no es el único mecanismo fisiopatológico. La KCA es la forma “perenne” de CA que afecta a la cornea, mientras que la KCV es la forma estacional (al menos inicialmente).

### 9.1. Queratoconjuntivitis atópica

La queratoconjuntivitis atópica (KCA) se asocia con fibrosis que amenaza la vista. Consiste en reacciones de hipersensibilidad de tipo IV (retardadas) con alguna implicación de la hipersensibilidad de tipo I. Está elevado el número de mastocitos, eosinófilos, linfocitos T CD4+, monocitos y fibroblastos en la conjuntiva.

La KCA afecta sobre todo a adultos, con una incidencia pico entre 30 y 50 años de edad. Los pacientes suelen tener una historia de dermatitis atópica (AD).

El síntoma más frecuente de la KCA es prurito intenso. Otros síntomas son visión borrosa, quemazón, fotofobia y sensación de cuerpo extraño.

La KCA puede afectar al párpado, la conjuntiva y la córnea. La severidad puede ser asimétrica, a pesar de que la afectación es típicamente bilateral. Los párpados están engrosados e hinchados intermitentemente. Hay una dermatitis escamosa con base enrojecida en la piel periocular. Los hallazgos oculares incluyen quemosis conjuntival, hiperemia e hipertrofia papilar tarsal en el fórnix inferior.

El diagnóstico es clínico.

El tratamiento de la KCA incluye medicaciones tópicas y sistémicas, así como medidas no farmacológicas.

Tratamiento de elección con estabilizadores de mastocitos tópicos. Como alternativa, los antihistamínicos con acción dual. Si no responde, un ciclo corto de altas dosis de esteroides tópicos.

Ciclosporina 2% tópica como ahorrador de esteroides en pacientes con enfermedad moderada a severa que necesitan ciclos frecuentes o prolongados de esteroides tópicos.

Los tratamientos con corticoides tópicos, inhibidores de calcineurina y agentes inmunosupresores sistémicos deben ser prescritos por oftalmólogo.

Para tratar la dermatitis palpebral se pueden usar esteroides tópicos de baja potencia en los párpados de 2 a 4 veces al día durante varias semanas o mejor incluso con tacrolimus tópico.

## 9.2. Queratoconjuntivitis vernal (KCV)

La KCV se asocia con otras manifestaciones atópicas (rinitis y asma) en la mitad de pacientes aproximadamente.

Recibe el nombre de vernal puesto que los síntomas severos ocurren normalmente en primavera, al menos en los primeros años de la enfermedad.

La KCV aparece sobre todo en varones jóvenes que viven en climas cálidos, secos, subtropicales.

Las manifestaciones clínicas más comunes de la KCV son prurito ocular y papilas gigantes en la conjuntiva tarsal superior. Otros síntomas son: fotofobia, secreción mucosa espesa, lagrimeo, quemazón, sensación de cuerpo extraño, dolor y visión borrosa.

El diagnóstico de KCV se basa en la anamnesis sugestiva típica.

El tratamiento de la KCV es prolongado y requiere seguimiento frecuente, incluye terapias farmacológicas y no farmacológicas.

Fármacos tópicos con acción dual como primera línea de tratamiento y un ciclo corto de altas dosis de corticoides tópicos en pacientes con KCV que no responden a dos a tres semanas con dicho tratamiento.

Ciclosporina 2 % tópica como agente ahorrador de corticoides tópicos en pacientes con enfermedad moderada a severa que requieren cursos frecuentes o prolongados de corticoides tópicos.

Adición de un antihistamínico oral en pacientes con enfermedad moderada a severa.

## 9.3. Conjuntivitis papilar gigante

La conjuntivitis papilar gigante (CPG) es un trastorno inflamatorio no infeccioso que representa una reacción del roce del párpado con una sustancia extraña, como lentes de contacto.

La CPG se caracteriza por sensación de cuerpo extraño en el tarso superior, asociada con formación de papilas "gigantes" (>1 mm). Los pacientes con frecuencia tienen prurito intenso y aumento de la producción de moco.

El diagnóstico se realiza mediante una historia de intolerancia a las lentes de contacto u otra sustancia extraña en el ojo y con la eversión del párpado superior, observando papilas aumentadas.

Los signos y síntomas de la CPG se resuelven habitualmente en menos de una semana si se elimina el irritante mecánico. En pacientes con CPG producida por lentes de contacto puede ayudar la mejora de la limpieza y almacenamiento de las lentes para prevenir la adherencia de proteínas, la reducción del tiempo de uso, el aumento en la frecuencia de recambio de las lentes y el cambio del tipo y/o diseño de las lentes. La gran mayoría de los pacientes que cumplen con el tratamiento podrán continuar con el uso de lentes de contacto.

Se sugiere un tratamiento con inhibidores de mastocitos tópicos o combinación de éstos con antihistamínicos para pacientes que no mejoran con la eliminación del agente desencadenante y otras medidas no farmacológicas. Se recomienda una pauta corta de corticoides tópicos en pacientes que no responden a inhibidores de mastocitos y que presentan enfermedad severa.

#### 9.4. Blefarconjuntivitis de Contacto (BCC)

Es la dermatitis de contacto que afecta a la conjuntiva y a los párpados. Se produce por una reacción de hipersensibilidad tipo IV mediada por linfocitos. La sensibilización puede tardar semanas o meses. 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, su origen se debe a un mal funcionamiento de las pequeñas glándulas que se encuentran en el margen palpebral. En los pacientes con blefaritis, estas glándulas se hallan obstruidas, sus secreciones quedan estancadas y se forman ácidos grasos que irritan la superficie ocular. El ojo produce secreción mucosa y proteínas y éstos se acumulan en el margen palpebral, creando a menudo una costra. El acumulamiento de estos materiales proporciona las condiciones óptimas para el crecimiento de bacterias, que a su vez liberan toxinas, que contribuyen a irritar todavía más los párpados y a agravar más el proceso patológico.

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: carbacol, 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 general, cualquier sustancia que contamine los dedos y que por medio de las manos sea llevada a los ojos puede provocar dermatitis de los párpados.

La lesión cutánea típica de la blefaritis de contacto es el eczema, con varias fases:

- La fase aguda o inicial se caracteriza por enrojecimiento de la piel, a veces con exudación asociada (vesículas o ampollas que rezuman).
- Al cabo de unos días estas lesiones entran en la denominada fase subaguda o intermedia, de tal forma que se van secando y descamando poco a poco.
- Si el eczema se hace repetitivo, al cabo de meses, entrará en fase crónica. En estos momentos la piel sufre una transformación en forma de un importante engrosamiento y gran sequedad. En todas estas fases, el picor suele ser bastante frecuente con una intensidad moderada o alta.

La córnea se puede afectar a modo de queratitis punteada superficial, con formación de infiltrados marginales, úlceras e incluso edema estromal.

El diagnóstico se realiza basándose en la historia clínica y confirmación mediante las pruebas epicutáneas 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 pueden usar esteroides tópicos de baja potencia en los párpados de 2 a 4 veces al día durante varias semanas o mejor incluso con tacrolimus tópico.

Si existe conjuntivitis asociada se utilizarán antihistamínicos, estabilizadores de los mastocitos, AINE tópicos y corticoides tópicos en los casos más graves.

## 10. Bibliografía recomendada

- 1) ABELSON, MB., et al. (1980), «Effects of topically applied ocular decongestant and antihistamine», *Am J Ophthalmol* 90, pp. 254.
- 2) ABELSON, MB., et al. (1983), «Conjunctival eosinophils in allergic ocular disease», *Arch Ophthalmol* 101, pp. 555.
- 3) ALLANSMITH, MR., et al. (1977), «Giant papillary conjunctivitis in contact lens wearers», *Am J Ophthalmol* 83, pp. 697.
- 4) BILKHU, PS., et al. (2014), «Effectiveness of nonpharmacologic treatments for acute seasonal allergic conjunctivitis», *Ophthalmology* 121, pp. 72.
- 5) BONINI, S., (2004), «Atopic keratoconjunctivitis», *Allergy* 59 Suppl 78, pp. 71.
- 6) BONINI, S., et al. (1989), «Conjunctival provocation test as a model for the study of allergy and inflammation in humans», *Int Arch Allergy Appl Immunol* 88, pp. 144.
- 7) BOUSQUET, J., et al. (2008), «Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA (2) LEN and AllerGen)», *Allergy* 63 Suppl 86, pp. 8.
- 8) CALDERON, MA., et al. (2011), «Sublingual immunotherapy for treating allergic conjunctivitis», *Cochrane Database Syst Rev* 7:CD007685.
- 9) CIPRANDI, G., et al. (1992), «Drug treatment of allergic conjunctivitis. A review of the evidence», *Drugs* 43, pp. 154.
- 10) DEL CUVILLO, A., et al. (2009), «Allergic conjunctivitis and H1 antihistamines», *J Investig Allergol Clin Immunol* 19 Suppl 1, pp. 11-18.
- 11) EHLERS, WH., et al. (1992), «Allergic ocular disorders: a spectrum of diseases», *CLAO J* 18, pp. 117.
- 12) ERDINEST, N., et al (2014), «Topical immunomodulators in the management of allergic eye diseases», *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 14, pp. 457.

- 13) FRIEDLAENDER, MH., (1998), «The current and future therapy of allergic conjunctivitis», *Curr Opin Ophthalmol* 9, pp. 54.
- 14) KARI, O., et al. (2010) «Updates in the treatment of ocular allergies», *J Asthma Allergy* 3, pp. 149-158.
- 15) KUMAR, S., (2009), «Vernal keratoconjunctivitis: a major review», *Acta Ophthalmol* 87, pp. 133.
- 16) LEONARDI, A., (2005), «In vivo diagnostic measurements of ocular inflammation», *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 5, pp. 464-472.
- 17) MANTELLI, F., et al. (2007), «Systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials on topical treatments for vernal keratoconjunctivitis», *Br J Ophthalmol* 91, pp. 1656.
- 18) MANTELLI, F., et al. (2009), «A simple and rapid diagnostic algorithm for the detection of ocular allergic diseases», *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 9(5), pp. 471-476.
- 19) O'BRIEN, TP., (2013), «Allergic conjunctivitis: an update on diagnosis and management», *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 13, pp. 543-549.
- 20) ONO, SJ., et al. (2005), «Allergic conjunctivitis: update on pathophysiology and prospects for future treatment», *J Allergy Clin Immunol* 115, pp. 118.
- 21) OWEN, CG., et al. (2004), «Topical treatments for seasonal allergic conjunctivitis: systematic review and meta-analysis of efficacy and effectiveness», *Br J Gen Pract* 54, pp. 451-456.
- 22) ROSARIO, N., et al. (2011), «Epidemiology of allergic conjunctivitis», *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 11, pp. 471.
- 23) SÁNCHEZ-HERNÁNDEZ, MC., et al. (2015), «Consensus document on allergic conjunctivitis (DECA)», *J Investig Allergol Clin Immunol* 25(2), pp. 94-106.
- 24) SWAMY, BN., et al. (2007), «Topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in allergic conjunctivitis: meta-analysis of randomized trial data», *Ophthalmic Epidemiol* 14, pp. 311-319.





# Capítulo 4. Protocolo diagnóstico de Asma Bronquial

**Carmen Segura Sánchez**

UGC Alergología. Hospital Universitario Virgen Macarena





El asma no es propiamente una enfermedad, sino un síndrome que incluye diferentes fenotipos que comparten manifestaciones clínicas similares, pero de etiologías probablemente diferentes, lo que supone una dificultad a la hora de alcanzar una definición precisa que no sea meramente descriptiva. En la actualidad, se considera como definición más adecuada a la que, englobando características clínicas y fisiopatológicas, permite describirla como “una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente” (1) .

De esta definición se desprende que las características a valorar para obtener el diagnóstico son de tres tipos: clínicas, funcionales e inflamatorias (2). Clínica, los síntomas establecerán un diagnóstico de sospecha. Funcional, la espirometría con prueba broncodilatadora confirmará ese diagnóstico. En caso de que los resultados no sean concluyentes, se cuantificará la variabilidad del flujo espiratorio forzado y/o se realizará la prueba de broncoconstricción. Inflamatoria, si no se constata alteración funcional, se valoraría la existencia de inflamación mediante la determinación de óxido nítrico exhalado y/o la respuesta al tratamiento con glucocorticoides como confirmación diagnóstica.

## 1. Diagnóstico clínico

### 1.1. Síntomas

El diagnóstico del asma es básicamente clínico. Las manifestaciones clínicas consideradas son: tos, sibilancias, opresión torácica y disnea. Estas manifestaciones pueden aparecer de forma continua o intermitente, presentándose de manera coincidente todos los síntomas en un mismo paciente o sólo alguno de ellos, pudiendo variar el tipo y la forma de presentación a lo largo del tiempo. Aunque los síntomas puedan ser comunes a otras patologías respiratorias, algunas características tales como el predominio nocturno o de madrugada y su relación con el ejercicio físico o la exposición a irritantes, incrementan la probabilidad de un diagnóstico de asma.

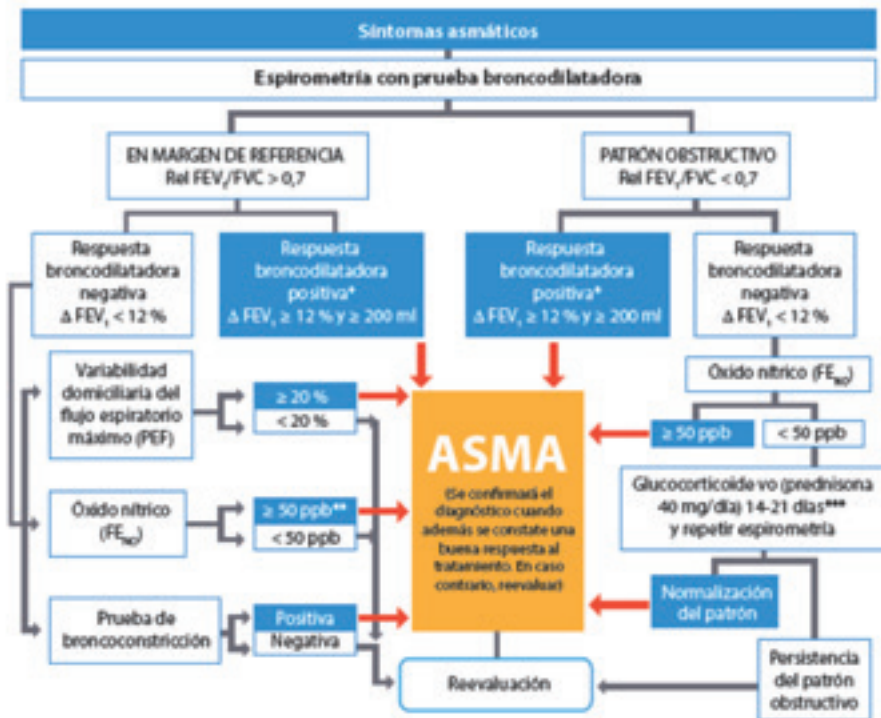
## 1.2. Exploración física

La exploración física depende de la gravedad y del grado de control del asma. Cuando se trate de asma intermitente, leve o bien controlada, habitualmente será anodina, mientras que en el asma persistente moderada y grave la presencia de sibilancias, difusas, bilaterales polifónicas y particularmente espiratorias constituyen un signo cardinal del asma. En este último grado puede asociarse a signos de hiperinsuflación pulmonar, con o sin sibilancias. En las exacerbaciones agudas, puede haber además cianosis, dificultad para hablar, taquicardia, tórax insuflado, uso de músculos torácicos accesorios y retracción intercostal. La presencia de asimetría en los ruidos respiratorios debe hacer sospechar otras patologías.

## 2. Exploración funcional

Conviene utilizar exploraciones complementarias objetivas que garanticen el diagnóstico clínico (fig. 1). Las principales alteraciones funcionales son la obstrucción al flujo aéreo, la reversibilidad y la variabilidad de la obstrucción, junto con la hiperrespuesta bronquial(3) .

figura 1



## 2.1. Espirometría Basal Forzada

La espirometría nos permite objetivar diferentes patrones ventilatorios. En la figura 2 se representan los volúmenes pulmonares estáticos y en la figura 3, los flujos y volúmenes dinámicos que obtenemos mediante maniobra forzada (curva flujo-volumen y volumen-tiempo).

Figura 2

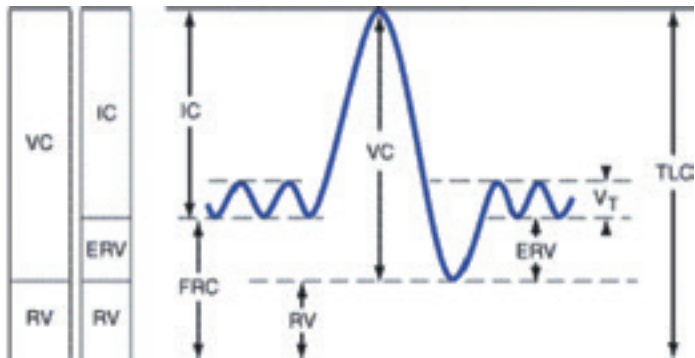
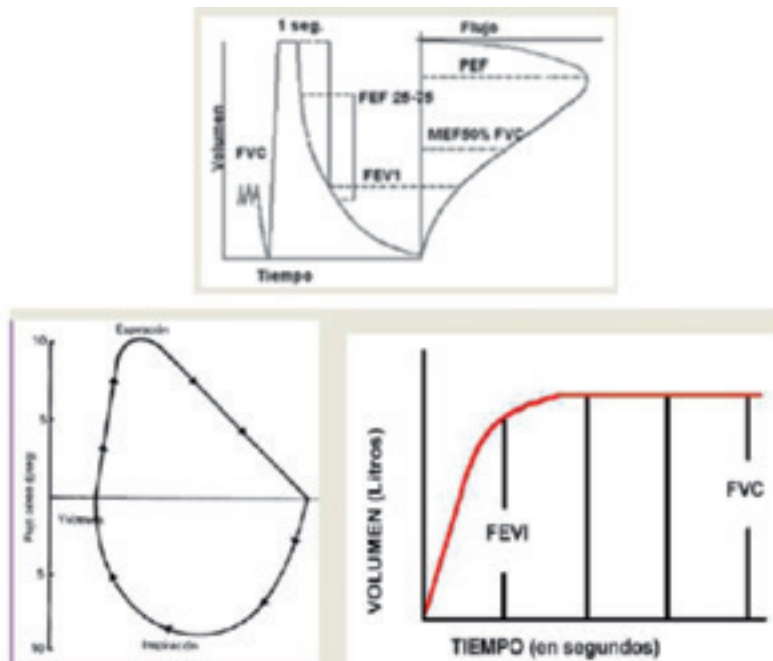


Figura 3



Las alteraciones ventilatorias obstructivas vienen definidas por una reducción del flujo aéreo con respecto a la capacidad vital. Por tanto, el parámetro más adecuado para diagnosticar un patrón obstructivo es una reducción del cociente FEV1/FVC. El valor de este cociente esta inversamente relacionado con la edad y la altura, por tanto para saber si nos hallamos ante valores normales o no, debemos siempre recurrir a los valores de referencia dados para cada sujeto. Hay que tener en cuenta que algunos atletas tienen valores de FEV1 normales y un FEV1/FVC disminuido sin ser patológico como consecuencia de un desarrollo desproporcionado de su capacidad vital. Por el contrario, muchos pacientes asmáticos, fundamentalmente aquellos con procesos importantes de restructuración de la vía respiratoria, representan valores bajos de la FVC como consecuencia del atrapamiento aéreo.

En cualquier caso, una espirometría normal es habitual en muchos pacientes asmáticos. Este hecho es especialmente frecuente en niños, incluso en aquellos afectos de asma moderado(4,5) Además, realmente la característica fundamental que define la enfermedad es la variabilidad de la función, que se podrá poner en evidencia en muchos casos mediante la respuesta broncodilatadora. Un incremento en sus valores absolutos igual o superior a 200 ml asociado a un incremento de al menos el 12% de los valores porcentuales respecto a los teóricos se considera un respuesta positiva en adultos(6). En el caso de los niños sería suficiente con un incremento del 9% del valor porcentual del FEV1(7).

## 2.2. Respuesta Broncodilatadora

La respuesta broncodilatadora se determina mediante los cambios en el FEV1 tras la administración de un  $\beta$ -adrenérgico inhalado. La exploración se inicia con al menos tres maniobras espirométricas basales. A continuación se administran 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 de salbutamol. No obstante; puede utilizarse una dosis más baja si hay riesgo de efectos cardiovasculares no deseables o temblor. Puede usarse también Terbutalina y en algunos casos Bromuro de Ipratropio a dosis total de 160 mcg (4 inhalaciones de 40 mcg). Una nueva exploración espirométrica se realiza 10-15 minutos después para los beta-agonistas de acción corta y 30 minutos después para el Bromuro de Ipratropio. Se han propuestos incrementos del 12% y del 15% para concluir que la respuesta broncodilatadora es positiva(8,9,10)

siempre que el incremento del FEV1, en valores absolutos, sea >200ml. Es importante resaltar que la ausencia de respuesta broncodilatadora significativa a una única dosis de  $\beta$ -adrenérgico, en el laboratorio, no implica que la obstrucción no pueda revertir en el curso de un tratamiento más prolongado con broncodilatadores ni, por supuesto, con fármacos antiinflamatorios como los esteroides.

### 2.3. Variabilidad del flujo espiratorio máximo

Cuando los valores de la espirometría se encuentran en límites de referencia y la respuesta broncodilatadora es negativa, la variabilidad del FEM resulta un criterio diagnóstico funcional. El FEM es el índice (volumen/tiempo) que expresa el mayor flujo que se alcanza al realizar una maniobra de espiración forzada (utilizando un medidor de pico-flujo). La variabilidad diurna del FEM, en pacientes que no han recibido tratamiento, especialmente en mediciones secuenciales por un lapso de 2 semanas, es un muy buen indicador del asma y su gravedad. El cálculo de la variabilidad se hace midiendo el FEM al levantarse por la mañana (generalmente el valor más bajo), y por la tarde (19 a 21 horas; el valor más alto), calculándose los índices de variabilidad diurna, siendo la fórmula más empleada para ello:  $\text{FEM máximo} - \text{FEM mínimo} \times 100 / \text{FEM}$ . Se considera variabilidad diurna significativa cuando el índice es igual o superior al 20% en al menos 3 días de la semana por 2 semanas consecutivas, siendo esta variabilidad altamente sugerente de asma(11).

### 2.4. Prueba de Broncoconstricción

La presencia de hiperrespuesta de las vías respiratorias puede determinarse con una prueba de broncoprovocación con agentes directos: metacolina (la más utilizada) o histamina con agentes indirectos como manitol, adenosina, ejercicio o inhalación de aire frío(12). En los pacientes con asma, el músculo liso respiratorio es más sensible a metacolina que en los pacientes sanos y, portante, se contrae con concentraciones más bajas de esta medicación. Los resultados de esta prueba suelen expresarse como una concentración provocativa de metacolina que produce un descenso del 20% en el FEV1 (conocido como PC20). Una PC20 de metacolina inferior a 8 mg/dl tiene una sensibilidad del 100%, una especificidad del 93% y un valor predictivo negativo del 100%, pero un valor predictivo positivo de sólo el 29% de asma. La alta sensibilidad asociada con la provocación con metacolina indi-

ca que, prácticamente, todos los pacientes con asma tendrán una respuesta positiva al estímulo. Sin embargo, la baja especificidad y los bajos valores predictivos positivos muestran que una prueba positiva no necesariamente indica un diagnóstico de asma. Una PC20 de entre 2 y 8 mg/dl se considera asma leve, aunque otros trastornos con resultados falsos positivos pueden dar esta hiperreactividad intermedia tales como EPOC, bronquiectasias, fibrosis quística, rinitis alérgica, infecciones víricas e incluso tabaquismo. Basándose en el alto valor predictivo negativo de la prueba de provocación con metacolina, es clínicamente más útil como herramienta para excluir el diagnóstico de asma. Con una prueba negativa, prácticamente se puede asegurar que el paciente no padece asma.

### 3. Cuantificación de la inflamación

Debido a que el asma se caracteriza por un importante componente inflamatorio de las vías respiratorias que refleja la actividad de la enfermedad y el objetivo terapéutico, se han dedicado esfuerzos a medir el grado de inflamación bronquial. Un método para ello es la determinación del óxido nítrico exhalado, un producto del proceso inflamatorio(13).

#### 3.1. Óxido nítrico exhalado

La fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) se ha propuesto como herramienta diagnóstica para el asma, basándose en correlaciones significativas entre la hiperrespuesta de las vías respiratorias en pacientes nunca tratados con glucocorticoides. En pacientes que no reciben tratamiento con glucocorticoides, valores iguales o superiores a 30 ppb (partes por billón) se consideran positivos, los inferiores a 20 ppb negativos y los comprendidos entre 20 y 30 ppb de resultado dudoso. Sin embargo, tras iniciar el tratamiento con glucocorticoides inhalados, la correlación no siempre persiste, porque el FeNO es reducido rápidamente por los glucocorticoides inhalados. Además, los niveles basales de óxido nítrico exhalado pueden variar significativamente con la edad, el sexo, las infecciones víricas, el tabaquismo, la rinitis alérgica y los polimorfismos genéticos en los genes del óxido nítrico sintetasas. Esta prueba, además de servir para una primera etapa diagnóstica, es útil también para el seguimiento del tratamiento y la confirmación diagnóstica, de tal manera que si permaneciera elevada tras



realizar un tratamiento con dosis elevada de glucocorticoides inhalados aconsejaría una reevaluación diagnóstica.

La determinación de FeNO es especialmente útil en el diagnóstico y seguimiento del asma infantil.

### *3.1.1. Relación entre las concentraciones de óxido nítrico exhalado y los marcadores de inflamación bronquial*

Un total de 8 estudios han determinado la relación entre el FENO y la proporción de eosinófilos en muestras de esputo inducido. Siete encontraron correlación estadísticamente significativa(14). Finalmente, todos los estudios publicados hasta la actualidad han encontrado correlación entre la eosinofilia en sangre(15), 16o en el lavado broncoalveolar(17) y las concentraciones de FENO.

No obstante, en los estudios que identificaron correlación significativa entre el grado de inflamación eosinofílica y las concentraciones de FENO, esta fue bastante débil, lo que parece indicar que los niveles elevados de FENO traducen algunos, pero no todos, de los aspectos de la inflamación bronquial en el asma. Son necesarios estudios que determinen la relación entre las concentraciones de FENO y marcadores de inflamación diferentes de los relacionados con la presencia o activación de los eosinófilos. Además, puesto que la relación entre las concentraciones de FENO y el grado de inflamación eosinofílica desaparece en los pacientes tratados con corticoides inhalados, parece que la información proporcionada por cada parámetro, para determinar la respuesta al tratamiento, no es intercambiable. Indudablemente, esto debe determinarse en estudios prospectivos.

### *3.1.2. Utilidad de la determinación de óxido nítrico exhalado para el control evolutivo del asma*

Han sido muchos los estudios que han demostrado que los parámetros de función pulmonar habitualmente recomendados para el control evolutivo del asma no son suficientemente sensibles ni específicos para determinar la presencia e intensidad de la inflamación bronquial (18) o sus modificaciones como consecuencia del tratamiento antiinflamatorio. En consecuencia, parecen necesarios marcadores no invasivos, que aporten información acerca de la intensidad de la inflamación bronquial. Durante los últimos años, algunos autores han investigado la utilidad de la determinación de FENO para el control evolutivo del asma.

Parece evidente que muchos pacientes asmáticos controlados con una dosis moderadamente elevada de corticoides inhalados, se mantienen estables tras reducir drásticamente la dosis de estos fármacos. Sin embargo, algunos otros se agudizan tras reducir las dosis del corticoide. La determinación de FENO pudiera ayudar a identificar estas dos poblaciones, proporcionando una información extremadamente útil desde un punto de vista clínico y evitando el sobre tratamiento con corticoides inhalados. Este ha sido el objetivo de algunos estudios recientes.

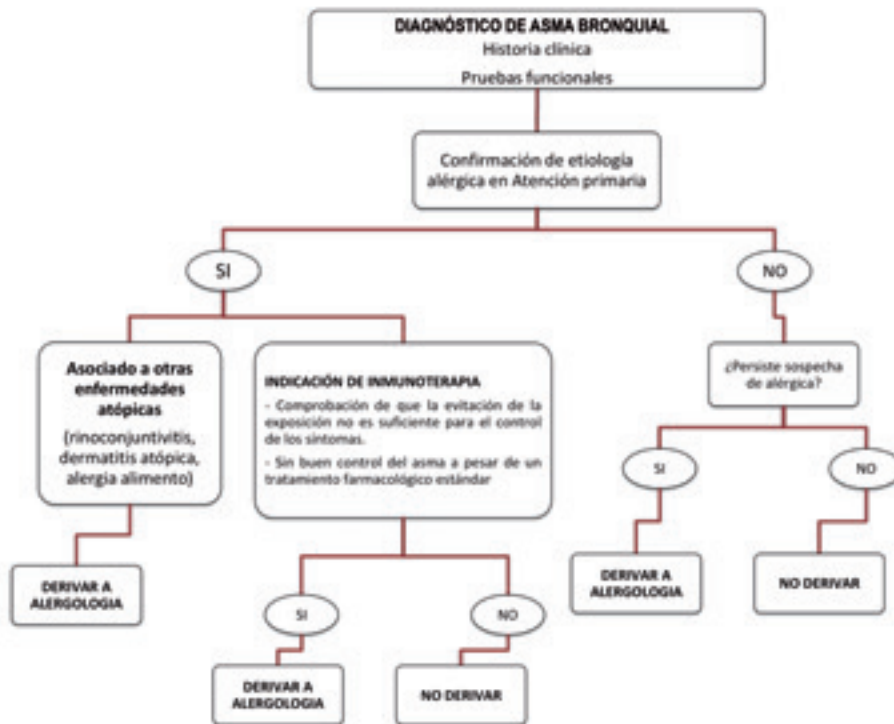
### 3.2. Prueba terapéutica con glucocorticoides

Cuando exista un patrón obstructivo en la espirometría con una respuesta broncodilatadora negativa y un FeNO inferior a 30 ppb, se realizará una prueba terapéutica que consistirá en la administración por vía oral de prednisona en dosis de 40 mg/día durante 2 o 3 semanas o propionato de fluticasona inhalada (o equivalente) en dosis de 1.500 a 2.000 µg/día durante 2 a 8 semanas, para reevaluar la función respiratoria. Si en la nueva espirometría se ha normalizado el patrón obstructivo, se confirmará el diagnóstico de asma, requiriendo por el contrario reevaluación diagnóstica si persistiera la obstrucción.

Dada la frecuencia de esta patología y siendo el médico de Atención Primaria quien recibe en primer lugar al paciente, en la mayoría de las veces, pasamos a detallar los Criterios de derivación al Alergólogo (figura 4) 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 4. Criterios de derivación a alergología de pacientes con asma. ASMA: PROCESO ASISTENCIAL INTEGRADO Consejería de Salud. Junta de Andalucía



## 4. Bibliografía recomendada

- 1) GEMA <sup>40</sup>. Guía Española para el manejo del asma. Madrid: Luzán 5, S.L. (2015) Disponible en: [www.gemasma.com](http://www.gemasma.com).
- 2) Global strategy for asthma management and prevention. Global Initiative for Asthma. (GINA) (updated 2009) Disponible en: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
- 3) CASTILLO LAITA, J.A. et al. Guía rápida del Protocolo de Diagnóstico de Asma. Disponible en: [www.aepap.org/gvr/protocolos.htm](http://www.aepap.org/gvr/protocolos.htm)
- 4) 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.
- 5) MORROW, J.D. et al. (1999), «The isoprostanes: unique prostaglandin-like products of free-radical-initiated lipid peroxidation», *Drug Metab Rev*. 31, pp.117-39.
- 6) AMERICAN THORACIC SOCIETY (1991), «Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies», *Am Rev Respir Dis* 144, pp. 1202-18.
- 7) DUNDAS, I. et al. (2005), «Diagnostic accuracy of bronchodilator responsiveness in wheezy children», *Thorax* 60, pp. 13-6.
- 8) AMERICAN THORACIC SOCIETY. (1995), «Standardization of spirometry: 1994 update», *Am J Respir Crit Care Med* 152, pp. 1107-1136.
- 9) AMERICAN THORACIC SOCIETY. (1991), «Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies», *Am Rev Respir Dis* 144, pp. 1202-1218.
- 10) EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY. (1993), «Lung volumes and forced ventilator flows», *Eur Respir J* 6 (suppl. 16), pp. 5-40.
- 11) RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ, M. (2012) «Registros de flujo espiratorio máximo GSK (2012)», En: Delgado, J., Quirce, S. (editores). *Pruebas de función pulmonar e inflamación bronquial en el asma*, GSK, pp. 37-53.
- 12) SAMEER, K.M., WILLIAM, W.B. (2006), «Asma: diagnóstico y tratamiento», *Med Clin N Am* 90, pp. 39-60.

- 13) COMITÉ DE ASMA DE LA SEAIC (2010), *Recomendaciones y algoritmos de práctica clínica de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Asma*. Madrid. Luzán 5, S.L.
- 14) TSUJINO, I. et al. (2000) «Exhaled nitric oxide. Is it really a good marker of airway inflammation? », *Respiration* 67, pp. 645-651.
- 15) SILVESTRI, M. et al. (1999), «Orally exhaled nitric oxide levels are related to the degree of blood eosinophilia in atopic children with mild-intermittent asthma», *Eur Respir J* 13, pp. 321-326.
- 16) CRATER, S.E. et al. (1999), «Expired nitric oxide and airway obstruction in asthma patients with an acute exacerbation», *Am J Respir Crit Care Med* 159, pp. 806-811.
- 17) LIM, S. et al. (1999), «Effect of inhaled budesonide on lung function and airway inflammation. Assessment by various inflammatory markers in mild asthma», *Am J Respir Crit Care Med* 159, pp. 22-30.
- 18) ROSI, E. et al. (1999), «Sputum analysis, bronchial hyperresponsiveness, and airway function in asthma: results of a factor analysis», *J Allergy Clin Immunol* 103, pp. 232-237.







# Capítulo 5. Tratamiento integral del paciente con asma alérgico

**Carmen Segura Sánchez**  
UGC Alergología. Hospital Universitario Virgen Macarena





## 1. Introducción

Gracias a estudios epidemiológicos (1,2) se tiene conciencia de la elevada prevalencia del asma en el mundo, especialmente en países desarrollados. Esta patología origina un elevado gasto de recursos, tantos directos, por el gran consumo de medicación y requerimientos de atención médica, como indirecto, por el absentismo laboral y escolar que provoca. El asma, por tanto, tiene una importante incidencia en el gasto sanitario y en la economía de los países. Por otro lado, incluso en las zonas de elevado nivel socioeconómico, el asma está muy frecuentemente infradiagnosticada e infratratada(3).

El objetivo fundamental del tratamiento y manejo del paciente asmático es lograr el control de la enfermedad. El concepto de control hace referencia a la ausencia de expresión de las manifestaciones clínicas y de las alteraciones en la función pulmonar. La gravedad no debe entenderse como lo opuesto al control, ya que el asma de cualquier gravedad puede estar bien o mal controlada.

Este intento de lograr el control se hace de una manera integrada, con un programa global de manejo de la enfermedad. El abordaje se hace escalonadamente, siguiendo una serie de pasos:

- a) **Realización de un diagnóstico correcto.** La obstrucción bronquial generalizada, variable y reversible del asma, se traduce en unas manifestaciones clínicas, así como en unas alteraciones funcionales que se traducen en una limitación al flujo aéreo con un mayor o menor grado de reversibilidad.
- b) **Valorar la gravedad del asma.** Una vez hecho un diagnóstico correcto, lo primero que hay que saber, es con qué nos estamos realmente enfrentando, es decir, la magnitud de las alteraciones en la fisiología pulmonar traducidas en síntomas y alteraciones funcionales(4) (tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de la gravedad del asma en adultos (antes de recibir tratamiento)

	Intermitente	Persistente leve	Persistente moderada	Persistente grave
<b>Síntomas diurnos</b>	No (2 veces o menos a la semana)	Más de 2 veces a la semana	Síntomas a diario	Síntomas continuos (varias veces al día)
<b>Medicación de alivio</b> (agonista $\beta$ 2-adrenérgico de acción corta)	No (2 veces o menos a la semana)	Más de 2 veces a la semana pero no a diario	Todos los días	Varias veces al día
<b>Síntomas nocturnos</b>	No más de 2 veces al mes	Más de 2 veces al mes	Más de una vez a la semana	Frecuentes
<b>Limitación de la actividad</b>	Ninguna	Algo	Bastante	Mucha
<b>Función pulmonar</b> (FEV1 o PEF) % teórico	> 80 %	> 80 %	> 60 % - < 80 %	≤ 60 %
<b>Exacerbaciones</b>	Ninguna	Una o ninguna al año	Dos o más al año	Dos o más al año

FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo.

**c) Identificación y evitación de factores desencadenantes y agravantes.**

En todos los pacientes asmáticos hay que intentar identificar la etiología y evitar los agentes desencadenantes de las reagudizaciones, distinguiendo los agentes etiológicos específicos (alérgenos), presentes en el asma de origen alérgico, de los inespecíficos (contaminación, tabaco ..), que pueden agravar la evolución de cualquier tipo de asma. La reducción en la exposición a todos ellos mejora el control del asma y disminuye la necesidad de medicación.

Dejando aparte la prevención primaria y secundaria, nos centraremos en la prevención terciaria, es decir una vez que la enfermedad ya se ha manifestado.

## 2. Tratamiento etiológico

### 2.1. Medidas de evitación ambiental

Dirigidas hacia los alérgenos, una vez confirmadas. Las más eficaces son aquellas que permiten disminuir drásticamente los niveles de exposición, como son las que se pueden aplicar en muchos casos de asma ocupacional (cambio de puesto de trabajo) o asma por epitelios (retirar los animales de domicilio) o por cucaracha (plaguicidas)(5,9). Las medidas individuales aisladas, como por ejemplo el uso de fundas de colchón o de acaricidas, no son efectivas, ni siquiera en la reducción de los niveles de exposición(10,12). Por otro lado, la aplicación de intervenciones específicas combinadas han proporcionado una reducción significativa del grado de exposición alérgica y en consecuencia, eficacia clínica(13,15).

### 2.2. Inmunoterapia

La inmunoterapia subcutánea con alérgenos es un tratamiento eficaz para aquellos asma bien controlados (escalones terapéuticos 2 a 4), siempre que se haya demostrado una sensibilización IgE mediada y se usen extractos bien caracterizados y estandarizados(16,17) y se eviten el uso de mezclas complejas(18). No debe prescribirse a pacientes con asma grave o mal controlado por ineficacia y elevado riesgo de reacciones adversas graves(19,20). Por el momento no existen estudios coste-efectividad de la inmunoterapia frente a la farmacoterapia convencional. No obstante, la inmunoterapia, además del control de las manifestaciones de la enfermedad, aporta como ventaja el mantenimiento de los beneficios clínicos obtenidos hasta varios años después de la retirada del tratamiento.

### 2.3. Medidas generales

Incluyen todos los factores que pueden agravar o descompensar al paciente asmático. Evitar exposición a irritantes inespecíficos. Deshabi-

tuación tabáquica. Control de infecciones. Medicamentos que pueden agravar el asma (AINES, beta-bloqueantes ..). Alimentos y aditivos. Reflujo gastroesofágico. Obesidad. Rinitis y sinusitis.

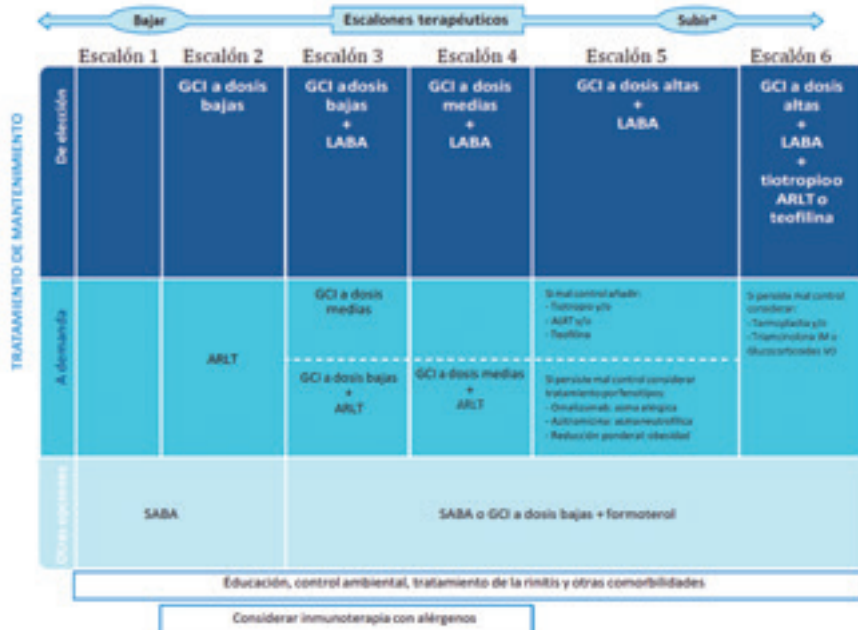
### 3. Tratamiento farmacológico

El objetivo es alcanzar el control de la enfermedad y prevenir las exacerbaciones, intentando evitar en la medida de lo posible el deterioro de la función pulmonar y la remodelación de la vía aérea.

Los fármacos para tratar el asma se clasifican como de control o mantenimiento, y de alivio, también llamados “de rescate”. Los **medicamentos de control o mantenimiento**, que deben administrarse a diario durante periodos prolongados, incluyen glucocorticoides inhalados (GCI) o sistémicos, antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT), agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción larga (LABA), tiotropio y anticuerpos monoclonales anti-IgE (omalizumab). Las cromonas y la teofilina de liberación retardada han caído en desuso por su menor eficacia.

Los **medicamentos de alivio** se utilizan a demanda para tratar o prevenir la bronco-constricción de forma rápida y, entre ellos, se encuentran los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción corta (SABA) inhalados (de elección) y los anticolinérgicos inhalados (bromuro de ipratropio).

Cada paciente se asigna a uno de 6 escalones 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.



\*tras confirmar la correcta adherencia terapéutica y empleo del inhalador/es

Escalones terapéuticos del tratamiento de mantenimiento del asma del adulto.

ARLT: Antagonista de los receptores de los leucotrienos; GCI: Glucocorticoides inhalados; LABA: Agonista  $\beta_2$ -adrenérgico de acción larga; SABA: Agonista  $\beta_2$ -adrenérgico de acción corta.

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

Los escalones 1 a 6 representan opciones de eficacia creciente, excepto en el escalón 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 escalón 2. Si los síntomas de la consulta inicial sugieren que el asma está mal controlada el tratamiento debe iniciarse en el escalón 3.

En todos los pasos de tratamiento se debe indicar un  $\beta_2$  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 escalones 2 hasta el 6 se dispone de una variedad de medicamentos controladores.

### **Escalón 1**

Este escalón 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  $\beta_2$ -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  $\beta_2$  agonista de acción rápida previo al ejercicio o para tratar los síntomas. Un antagonista de los leucotrienos es una alternativa (Evidencia A).

### **Escalón 2**

Los escalones 2 al 6 combinan un medicamento de rescate usado según necesidad más el tratamiento regular con medicamentos controladores. En el escalón 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 escalón 2 (Evidencia B).

### **Escalón 3**

En el escalón 3 la opción recomendada para adolescentes y adultos es combinar un CI en dosis baja con un  $\beta_2$  de acción prolongada ( $\beta_2$ 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)

#### **Escalón 4**

La selección del tratamiento en el escalón 4 depende de la selección previa en los escalones 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 escalón 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 escalón 4 es combinar dosis moderadas o altas de CI con  $\beta$ 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  $\beta$ 2AAL (Evidencia A). Agregar teofilina de acción sostenida a dosis moderadas a altas de CI también puede ser beneficioso (Evidencia B).

#### **Escalón 5**

Agregar corticoides orales a otros medicamentos controladores puede ser efectivo (Evidencia D) pero se asocia con mayores efectos adversos (Evi-



dencia A), y debe considerarse sólo para pacientes que permanecen con mal control del asma con el escalón 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).

### **Escalón 6**

En aquellos pacientes cuyo asma permanezca mal controlada a pesar de utilizar dosis altas de GCI en combinación con un LABA, con o sin otros fármacos de mantenimiento (ARLT, tiotropio, teofilina, omalizumab), y que tengan limitación diaria de sus actividades y exacerbaciones frecuentes, debe considerarse la adición de glucocorticoides orales (siempre a la dosis más baja eficaz y durante el mínimo tiempo posible), aunque también se asocia con efectos adversos, en ocasiones graves.

## **4. Tratamiento en el embarazo**

### **4.1. Tratamiento escalonado en el embarazo**

Las guías actuales recomiendan un tratamiento general escalonado para alcanzar y mantener el control del asma (tabla 2 y 3). La disminución de las dosis se debe realizar lo más cuidadosamente posible, por el riesgo de una exacerbación de los síntomas. Los últimos estudios sugieren que sería más prudente posponer la reducción del tratamiento que mantiene el asma controlado hasta después del parto. Sólo en pacientes en el escalón 5 ó 6, podría considerarse una disminución del tratamiento si existe constancia, por su evolución, que va a ser bien tolerada sin perder el control del asma(21).

En la tabla 4, se resumen los fármacos recomendados y dosis, basado en las guías tanto del “National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report” (NAEPP), como de “American College of Obstetricians and Gynecologist”, en consonancia con la clasificación de la FDA (21,22,24).

Tabla 2. Tratamiento escalonado del asma durante el embarazo

ESCALONES	TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DE ELECCIÓN	TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO ALTERNATIVO
1	Ninguno	-
2	GI* a dosis bajas	Antileucotrieno,teofilina o cromona
3	GI a dosis medias	GI a dosis bajas +LABA, antileucotrieno o teofilina
4	GI a dosis medias + LABA†	GI a dosis medias + antileucotrieno o teofilina
5	GI a dosis altas + LABA	-
6	GI a dosis altas + LABA + prednisona vo	-
<b>A demanda</b>	SABA ‡	

SCHATZ, M. (2009), «Asthma in Pregnancy», N Engl Med 360, p. 1865.

GI: Glucocorticoides inhalados

LABA: agonistas  $\beta_2$ - adrenérgicos de acción larga

SABA: agonistas  $\beta_2$ - adrenérgicos de acción corta

\*De elección la budesonida inhalada, al existir un mayor nº de estudios que avalan su seguridad en el embarazo.

† De elección salmeterol, ya que existe una mayor experiencia de uso que con formoterol

‡ De elección salbutamol, por existir mayor nº de publicaciones que garantizan su utilización en el embarazo

Tabla 3. Clasificación de la gravedad del asma cuando está bien controlada con tratamiento

GRAVEDAD	INTERMITENTE	LEVE	PERSISTENTE MODERADA	GRAVE
Necesidades mínimas de tratamiento para mantener el control	Escalón 1	Escalón 2	Escalón 3 o Escalón 4	Escalón 5 o Escalón 6

GEMA 2009 ( Guía Española para el manejo del asma)

Tabla 4. Tratamiento de mantenimiento del asma en el embarazo

FÁRMACO	DOSIS MEDIA	CLASIFICACIÓN FDA	RECOMENDACIÓN
<b>GLUCOCORTICOIDES INHALADOS</b>			<b>Tratamiento de elección</b>
Budesonida	Baja: 180-600 µg/día Media: 600-1200 µg/día Alta: > 1200 µg/día	B	Glucocorticoide de elección
Beclometasona	Baja: 80-240 µg/día Media: 240-480 µg/día Alta: > 480 µg/día	C	
Propionato Fluticasona	Baja: 100-300 µg/día Media: 300-500 µg/día Alta: >500 µg/día	C	
<b>AGONISTAS β2 DE ACCIÓN LARGA</b>			
Salmeterol	25 µg/12 horas	C	
Formoterol	4,5 µg/12 horas	C	
<b>ANTILEUCOTRIENOS</b>			
Montelukast	10 mg/día	B	
Zafirlukast	20 mg/12 horas	B	
<b>CROMOGLICATO</b>	2 pulsaciones/6 horas	B	Alternativo en asma leve
<b>TEOFILINA</b>	400-600 mg/día (según nivel plasmático)	C	Alternativo en asma leve o asociado a glucocorticoides inhalados

Modificado de SCHATZ, M. (2009), «Asthma in Pregnancy», N Engl Med 360, pp 1867

## 4.2. Inmunoterapia

Con frecuencia, la inmunoterapia con alérgenos es efectiva en aquellas pacientes en las que persisten los síntomas a pesar de un control ambiental óptimo y tratamiento correcto. La inmunoterapia debe continuarse con vigilancia estrecha durante el embarazo en las pacientes en las que se ha observado su beneficio, no han experimentado reacciones sistémicas y están en la fase de mantenimiento.

No se debe iniciar una inmunoterapia durante el embarazo por el riesgo de reacciones sistémicas en la fase de inicio(23).

## 4.3. Tratamiento de las exacerbaciones agudas

Aproximadamente un 20% de las gestantes con asma persistente precisan asistencia en urgencias y un 8% requieren hospitalización(23). Estas exacerbaciones pueden afectar al buen desarrollo del feto, por tanto, es esencial que las mujeres sepan reconocer lo más precozmente posible los signos y síntomas de las exacerbaciones, ya que un pobre control del asma se asocia a mortalidad perinatal, preeclampsia, parto prematuro y bajo peso al nacimiento. La hipoxia materna directamente origina hipoxia fetal. Por otra parte, un mal control del asma conlleva hipocapnia, que originaran indirectamente hipoxia fetal al reducir el flujo sanguíneo útero-placentario(25). Por ello, las exacerbaciones asmáticas deben ser tratadas de forma agresiva.

Entre los signos y síntomas que deben alertar a la mujer de un empeoramiento de su asma encontramos la presencia de tos, disnea, sibilancias, disminución del movimiento fetal o un 20% de descenso del PEF.

Las recomendaciones en el tratamiento de las exacerbaciones agudas en las mujeres asmáticas embarazadas no difieren de las de las mujeres no gestantes. Se debe mantener una saturación de oxígeno ( $SaO_2$ ) de por lo menos 95%, para asegurar una oxigenación suficiente tanto de la madre como del feto. Si la saturación de oxígeno es menor a 70% del valor teórico respirando aire ambiental o si hay evidencia de compromiso fetal, la paciente debe ser hospitalizada, con seguimiento tanto médico como obstétrico, recomendándose, asimismo, realizar una monitorización fetal durante la crisis(25).

#### 4.4 Tratamiento del asma durante el parto

Solo aproximadamente de un 10% a un 20% de las mujeres experimentan una exacerbación del asma durante el parto; sin embargo, la medicación antiastmática debe continuar durante el parto. Se recomienda en aquellas mujeres que estuviesen en tratamiento o bien hubiesen recibido varios ciclos de con glucocorticoides sistémicos durante el embarazo, se les administre glucocorticoides vía intravenosa (por ejemplo, hidrocortisona a una dosis de 100 mg cada 8 horas) durante el parto y en las 24 horas posteriores, para prevenir una crisis suprarrenal(21). Los obstetras y matronas deben conocer los efectos colaterales sobre el asma de los fármacos utilizados durante el parto. Así por ejemplo, la prostaglandina F<sub>2α</sub> y la metilergometrina, utilizados frente a la hemorragia postparto, pueden inducir broncoespasmo, por lo que deben evitarse. La prostaglandina E<sub>2</sub> y el sulfato de magnesio se pueden emplear con seguridad en pacientes asmáticas. Raramente se requiere realizar una cesárea de urgencias(23).

## 5. Bibliografía

- 1) (1996) «European Community Respiratory Health Survey. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, selfreported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey», *Eur Respir J* 9: 687-95.
- 2) (1998) «Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the internacional study of asthma and allergies in childhood», *Eur Respir J* 12, pp. 315-35.
- 3) RABE, K.F. et al (2000), «Clinical management of asthma in 1999: the asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study», *Eur Respir J* 16, pp. 802-7.
- 4) GEMA <sup>40</sup>. Guía Española para el manejo del asma. Madrid: Luzán 5, S.L. (2015) Disponible en: [www.gemasma.com](http://www.gemasma.com).
- 5) MORGAN, W.J. et al. (2004), «Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma», *N Engl J Med* 351, pp. 1068-80.
- 6) PHIPATANAKUL, W. et al. (2004) «Effect of environmental intervention on mouse allergen levels in homes of inner-city Boston children with asthma», *Ann Allergy Asthma Immunol* 92, pp. 420-5.
- 7) SHIRAI, T. et al. (2005). «Effect of pet removal on pet allergic asthma», *Chest* 127, pp. 1565-71.
- 8) ORRIOLS, R. et al. (2006), «Normativa del asma ocupacional», *Arch Bronconeumol* 42, pp. 457-74.
- 9) PORTNOY, J. et al. (2013) «Environmental assessment and exposure reduction of cockroaches: a practice parameter», *J Allergy Clin Immunol* 132, pp. 802-8.
- 10) LUCZYNSKA, C. et al. (2003) «A randomized controlled trial of mite allergen- impermeable bed covers in adult mite-sensitized asthmatics», *Clin Exp Allergy* 33: 1648-53.
- 11) WOODCOCK, A. et al. (2003) «Medical Research Council General Practice Research Framework. Control of exposure to mite allergen

- and allergen-impermeable bed covers for adults with asthma», *N Engl J Med* 349, pp. 225-36.
- 12) GOTZSCHE, P.C., JOHANSEN, H.K. (2008) «House dust mite control measures for asthma: systematic review», *Allergy* 63: 646-59.
  - 13) HTUT, T. et al. (2001), «Eradication of house dust mite from homes of atopic asthmatic subjects: a double-blind trial», *J Allergy Clin Immunol* 107: 55-60.
  - 14) HALKEN, S. et al. (2003), «Effect of mattress and pillow encasings on children with asthma and house dust mite allergy», *J Allergy Clin Immunol* 111, pp. 169-76.
  - 15) SHEIKH, A. et al. (2007) «House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis», *Cochrane Database of Systematic Reviews* (1): CD001563.
  - 16) ABRAMSON, M.J. et al. (2013), «Injection allergen immunotherapy for asthma», *Cochrane Database Syst Rev.* (4): CD001186.
  - 17) ABRAMSON, M.J. et al. (2010), «Injection allergen immunotherapy for asthma», *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2010); (8): CD001186.
  - 18) ADKINSON, N.F. et al. (1997), «A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children», *N Engl J Med* 336, pp. 324-31.
  - 19) BERNSTEIN, D.I. et al. (2004) «Immunotherapy Committee, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001», *J Allergy Clin Immunol* 113, pp.1129-36.
  - 20) MORENO, C. et al (2004), «Immunotherapy safety: a prospective multi-centric monitoring study of biologically standardized therapeutic vaccines for allergic diseases», *Clin Exp Allergy* 34, pp. 527-31.
  - 21) SCHATZ, M. (2009), «Asthma in Pregnancy», *N Engl Med* 360, pp. 1862-1869.
  - 22) ACOG practice bulletin (2008), «Asthma in pregnancy», *Obstet Gynecol* 111, pp. 457-464.

- 23) NAMAZY J.A., et al. (2006), «Current guidelines for the management of asthma during pregnancy», *Immunol Allergy Clin N Am* 26, pp. 93-102.
- 24) National Asthma Education and Prevention Program Asthma and Pregnancy Working Group, National Heart, Lung and Blood Institute, NAEPP expert panel report (2005), «Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment - 2004 update», *J Allergy Clin Immunol* 115, pp. 34-46.
- 25) CYDULKA, R.K. (2006), «Acute asthma during pregnancy», *Immunol Allergy Clin N Am* 26, pp. 103-117.







# Capítulo 6.

## ¿Es el asma en la infancia igual al asma en el adulto?

**Carmen Segura Sánchez**  
UGC Alergología. Hospital Universitario Virgen Macarena



## 1. Introducción

El asma es una enfermedad inflamatoria que ocasiona episodios de dificultad respiratoria, pitidos en el pecho (sibilancias), tos, sensación de opresión en el tórax y falta de aire. Estos episodios pueden durar horas o días según sea el nivel de gravedad. A veces se resuelven espontáneamente pero en la mayoría de las ocasiones precisan de tratamiento para su resolución. Tiene un curso crónico, siendo la enfermedad crónica más frecuente en la infancia

En los niños menores de 3-4 años, la definición de asma es compleja. En estas edades, algunos niños presentan síntomas que son provocados principalmente por infecciones respiratorias y que pueden simular la existencia de asma. Estos episodios cuando son repetitivos se les llama de muy diversas maneras: asma del niño, catarros descendentes, broquiolitis de repetición, hiperreactividad bronquial, sibilantes recurrentes, etc. La mayoría de los niños que tienen estos episodios de forma repetida presentará una mejoría progresiva de su proceso y los síntomas desaparecerán definitivamente entre los 3 y 6 años. En algunos de ellos, pocos, persistirán hasta los 10-11 años y, en general, mejorarán completamente y no presentarán secuelas de su proceso ni mayor tendencia a tener enfermedades respiratorias a lo largo de su vida. Pero también habrá algunos niños menores de 3-4 años con estos episodios repetidos que desarrollarán asma en el futuro. Generalmente, son niños con antecedentes familiares de alergia o antecedentes personales de dermatitis atópica o alergias alimentarias, es decir, antecedentes relacionados con la alergia. Muchos de estos, no todos, pueden presentar una mejoría entre los 3 y 6 años, y recomenzar más adelante con los síntomas más típicos de la enfermedad, casi siempre en relación con alguna alergia.

Estos distintos grupos de pacientes con diferentes características y evolución es lo que se ha dado en llamar fenotipos del asma en los niños pequeños<sup>1</sup> (tabla 1). El resto ante un niño de menos de 3-4 años que presenta síntomas similares al asma es saber a qué fenotipo se asemeja, ya que ello puede orientarnos sobre su evolución futura y sobre los pasos en el diagnóstico y en el tratamiento.

Hay otras enfermedades del niño y el del adolescente que se manifiestan de forma muy similar al asma, pero que no lo son: cuerpos extraños intrabronquiales, fibrosis quística, etc. El médico debe descartarlas cuando valora un niño con posible asma.

¿Es el asma en la infancia igual al asma en el adulto?

Tabla 1. Fenotipos clásicos de niños con sibilancias del estudio de Tucson, basados en su evolución a largo plazo

### 1. Sibilancias precoces transitorias

- Comienzan antes del primer año y ceden hacia los 3 años.
- IgE y/o pruebas cutáneas negativas, sin rasgos ni antecedentes atópicos.
- Función pulmonar disminuida al nacimiento, con valores bajos a los 16 años.
- Estudios de hiperrespuesta bronquial y variabilidad del flujo espiratorio máximo (PEF) negativos a los 11 años.
- Factores de riesgo: tabaquismo materno durante la gestación, varón, prematuridad, convivencia con hermanos mayores y/o asistencia a guardería.

### 2. Sibilancias persistentes (no atópicas)

- Comienzan generalmente antes del primero año y persisten a los 6 años.
- Afectan por igual a ambos sexos.
- IgE y pruebas cutáneas negativas, sin rasgos ni antecedentes atópicos.
- Función pulmonar normal al nacimiento y disminuida a los 6 y a los 11 años.
- Hiperreactividad bronquial que disminuye con la edad.
- Suelen desaparecer en la adolescencia.

### 3. Sibilancias de inicio tardío (atópicas)

- El primer episodio aparece después del año y predominan en varones.
- IgE elevada y/o pruebas cutáneas positivas, rasgos y antecedentes familiares atópicos.
- Función pulmonar normal al nacer con descenso hasta los 6 años y posterior estabilización por debajo de la normalidad.
- Existe hiperrespuesta bronquial.
- Suelen persistir en la adolescencia.

## 2. ¿Son iguales los síntomas a todas las edades?

Los síntomas del niño mayor son similares a los de pacientes adultos asmáticos. En el niño pequeño son diferentes debido fundamentalmente a tres hechos específicos de los pacientes de esta edad: sus características anatómicas y funcionales, su limitación natural para comunicar sus propias sensaciones y la mayor frecuencia de los virus como agentes desencadenantes de los episodios agudos.

Sus vías respiratorias son más estrechas, por lo que se obstruyen con más facilidad. Las características de su pared torácica y sus pulmones hacen

que se manifiesten con más frecuencia la respiración rápida (*polipnea*) y la retracción de las costillas (*tiraje intercostal*). Su limitación para comunicar las sensaciones de dificultad respiratoria al inicio del cuadro hace que lo primero que veamos sea ya esa polipnea y tiraje intercostal. Por el mismo motivo, al no comunicar la sensación de opresión torácica o de falta de aire, los niños pequeños en su lugar pueden mostrar intranquilidad o irritabilidad, dificultad para la alimentación o llanto entrecortado. A esta edad, la tos suele ser más frecuentemente húmeda, debido a la mayor producción de moco en los bronquios.

Podemos sospechar que un niño tiene asma cuando aparecen las manifestaciones típicas de esta enfermedad. Esta presunción es mayor si los síntomas son recurrentes, ya que una característica propia de la enfermedad es su carácter episódico, es decir, que se alternan fases en las que los síntomas se hacen patentes con otras en las que la persona se encuentra totalmente bien. No obstante, es necesario tener en cuenta que también hay algunos pacientes que pueden presentar síntomas de forma persistente. No existe ningún síntoma que por sí mismo indique definitivamente que se padece asma. La presencia de sibilancias es el más característico de la enfermedad, pero no siempre que un paciente los manifiesta padece asma, puesto que existen otras enfermedades que pueden presentar este mismo síntoma. De ahí el aforismo «No todo lo que pita es asma». Esto se debe tener muy en cuenta en los niños pequeños en los que las infecciones respiratorias pueden producir pitos o silbidos en el pecho y dificultad para respirar, sin que ello signifique necesariamente que tienen asma. Por ejemplo, hay una enfermedad muy común en la infancia, *bronquiolitis aguda*, que presenta entre sus síntomas algunos muy similares a los del asma. Podemos sospechar asma en aquellos niños que hayan padecido más de tres episodios de bronquitis con pitos o silbidos en el pecho, sobre todo si tienen dermatitis atópica y sus padres padecen asma.

Otro síntoma tan frecuente en la infancia, como es la tos, puede plantear algunas dudas. Es bastante improbable que la tos en un niño, sin antecedentes de problemas respiratorios y sin otros síntomas acompañantes, sea debida al asma. Pero es posible que así sea, sobre todo cuando es seca, de predominio nocturno y asociada al ejercicio físico. El hecho de que los silbidos y otros síntomas acompañantes mejoren con la administración de broncodilatadores, como el salbutamol, apoya el diagnóstico de la enfermedad. Además si la presencia de los síntomas característicos

de asma se desencadena por circunstancias tales como el ejercicio, la risa o llanto, la exposición a irritantes ambientales o alérgenos conocidos, aumenta la sospecha de la misma.

### 3. ¿Cómo se realiza el diagnóstico del asma en un niño?

El diagnóstico del asma se basa en tres pilares fundamentales:

- **Historia clínica.** Lo que el paciente y/o la familia cuenta al médico sobre lo que le ocurre.
- La **exploración física** que el médico realiza.
- Las **pruebas complementarias.**

En el caso del asma, en la mayoría de las ocasiones, basta con la presencia de determinados síntomas y signos muy característicos para identificar la enfermedad. Es lo que se denomina diagnóstico clínico. En otros casos, en los que los datos clínicos no son tan evidentes, será imprescindible para el diagnóstico la realización de pruebas complementarias.

Estas permiten confirmar el diagnóstico cuando hay dudas y, además, evaluar el nivel de gravedad de la enfermedad. En todo caso, estas pruebas deben realizarse, siempre que la edad lo permita, como apoyo objetivo para un diagnóstico clínico evidente, o como complemento imprescindible cuando este no lo es tanto. Hoy en día también, se dispone de pruebas para valorar la inflamación de las vías aéreas, lo que permite reforzar el diagnóstico en algunos casos, siendo útiles asimismo para el control y el seguimiento de los pacientes.

Algunas veces es preciso realizar pruebas complementarias adicionales, a fin de excluir otras enfermedades que pudieran presentar síntomas similares al asma y que no lo son. Esto resulta necesario con más frecuencia en los niños pequeños (de menos de 3-4 años), edad en la que los síntomas de asma son menos característicos y en la que estas otras patologías se manifiestan más frecuentemente, razones ambas por las que se pueden confundir con mayor facilidad. Por otra parte, dada la falta de colaboración de los niños en este tramo de edad, la realización de pruebas de función respiratoria es más compleja y solo se efectúa en unidades muy especializadas.

Para completar el proceso diagnóstico, se debe calificar la enfermedad en base a su **nivel de gravedad** (tabla 2) al inicio del tratamiento y al **grado de control** (tabla 3) en su posterior evolución. Esta parte diagnóstica es fundamental para decidir el nivel de tratamiento que precisa el paciente, vigilar su evolución y decidir las necesidades de cambios en el mismo. Esta calificación se realiza en base a la frecuencia e intensidad de los síntomas del paciente y a los resultados de las pruebas de función respiratoria. Vemos pues, que las pruebas de función respiratoria son una pieza clave tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de la enfermedad y, por tanto, deben realizarse en el inicio del estudio y en el seguimiento posterior del proceso.

Tabla 2 Clasificación de la gravedad del asma en niños

	Episódica ocasional	Episódica frecuente	Persistente moderada	Persistente grave
<b>Episodios</b>	- De pocas horas o días de duración < de uno cada 10-12/ semanas - Máximo 4-5 crisis/año	- < de uno cada 5-6 semanas - Máximo 6-8 crisis/año	> de uno cada 4-5 semanas	Frecuentes
<b>Síntomas intercrisis</b>	Asintomático, con buena tolerancia al ejercicio	Asintomático	Leves	Frecuentes
<b>Sibilancias</b>	-	Con esfuerzos intensos	Con esfuerzos moderados	Con esfuerzos mínimos
<b>Síntomas nocturnos</b>	-	-	≤ 2 noches por semana	> 2 noches por semana
<b>Medicación de alivio (SABA)</b>	-	-	≤ 3 días por semana	3 días por semana
<b>Función pulmonar</b> - FEV <sub>1</sub> - Variabilidad PEF	> 80 % < 20 %	> 80 % < 20 %	> 70 % - < 80 % > 20 % - < 30 %	< 70 % > 30 %

FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo. SABA: agonista β<sub>2</sub>-adrenérgico de acción corta.



Tabla 3. Clasificación del control del asma en niños

	Componente	Nivel de control			
		Completo	Bueno	Parcial	Malo
<b>Discapacidad</b>	Síntomas diurnos	Ninguno	≤ 2/semana	> 2/semana	Continuos
	Síntomas nocturnos	Ninguno	≤ 1/mes	> 1/mes	Semanal
	Necesidad de medicación de alivio	Ninguna	≤ 2/semana	> 2/semana	Uso diario
	Limitación de actividades	Ninguna	Ninguna	Algunas	Importantes
	Función pulmonar: FEV <sub>1</sub> , PEF (predicho o mejor valor personal)	> 80 %	≥80 %	60-80 %	< 60 %
<b>Riesgo</b>	Reagudizaciones (por año)	0	1	2	> 2
	Efectos secundarios de la medicación	Ninguno	Variable	Variable	Variable

FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo.

#### 4. El diagnóstico funcional de la enfermedad

Cuando se habla del *diagnóstico funcional del asma* se hace referencia al estudio de la función pulmonar mediante diversas técnicas, con el objetivo de buscar los elementos característicos de la enfermedad. Como ya se ha comentado, resulta necesario para confirmar el diagnóstico y para el seguimiento del paciente. La obstrucción de los bronquios que mejora con la administración de un broncodilatador (*obstrucción bronquial reversible*), es la característica funcional básica de la enfermedad. Otras manifestaciones típicas del asma, y que también se pueden objetivar en las pruebas funcionales, son la variabilidad en la evolución y la sensibilidad aumentada de los bronquios (*hiperreactividad bronquial*).

La prueba de función pulmonar más utilizada y accesible es la *espirometría forzada*. Se utiliza un espirometro conectado a un ordenador que analiza los datos. Hoy en día, estos aparatos están disponibles en la mayoría de los hospitales y centros de salud donde se atiende a niños con asma. Todo paciente con asma, que sea capaz, debe realizar una espirometría al menos una vez al año. En función del nivel de gravedad y evolución,

el médico puede aconsejar su realización con más frecuencia. Es una técnica relativamente sencilla, asequible y que aporta información necesaria para el diagnóstico y control de la evolución, en la inmensa mayoría de los casos.

Es preciso subrayar la enorme importancia que, para su correcta realización, tiene el que se disponga de personal sanitario adecuadamente adiestrado a tal efecto, ya que una insuficiente formación puede dar lugar a interpretaciones erróneas.

Cuando no se dispone de un espirómetro, se puede utilizar otro dispositivo que permite determinar lo que se denomina el *flujo espiratorio máximo* (FEM). Se llama *medidor de pico de flujo*. Es un aparato más básico, sencillo, que aporta información mucho más limitada y difícil de interpretar. Además hay una diferencia significativa entre las mediciones realizadas con diferentes aparatos e, incluso, con un mismo aparato a lo largo del tiempo, por lo que su fiabilidad es menor. Por tanto, es un recurso aceptable cuando no se dispone de un espirómetro, pero es inexcusable la realización de espirometrías cuando es posible, aunque en el niño la utilidad de las pruebas de función respiratoria para el diagnóstico del asma es menor que en el adulto, ya que la mayoría de los niños con asma, incluso en las formas moderadas o graves, tienen un FEV<sub>1</sub> dentro de los valores de referencia(2,3). Pueden contribuir al diagnóstico aunque su normalidad no lo excluye. No discriminan suficientemente el nivel de gravedad(4). A partir de 5-6 años, el diagnóstico funcional del asma en el niño es similar al del adulto. En el niño la relación FEV<sub>1</sub>/FVC se correlaciona mejor con la gravedad del asma que el FEV<sub>1</sub>(5,6).

Se considera una prueba broncodilatadora positiva cuando el incremento del FEV<sub>1</sub> sobre el valor basal es mayor o igual al 12 %, aunque es posible que un incremento del 8 % sobre el valor basal pueda definir mejor la respuesta broncodilatadora en niños, o del 9 % en relación al teórico(7,8).

Cuando hay dudas diagnósticas, las pruebas de provocación con metacolina y ejercicio son de especial interés en el niño, ésta última por ser relativamente sencilla de realizar, reproducible y con una especificidad alta para el diagnóstico de asma, aunque con una sensibilidad baja(9).

*En preescolares* con la metodología adecuada es posible hacer espirometrías forzadas fiables en niños a partir de 3 o más años. Es imprescindible

ble utilizar la metodología y los valores de referencia adecuados y no extrapolar los valores del niño mayor(10,11).

Otras pruebas que pueden ser útiles en el manejo del niño preescolar con asma son la oscilometría forzada de impulsos (IOS), la medida de las resistencias por oclusión (Rint), el análisis de la curva flujo volumen a volumen corriente o la medida de resistencias por pletismografía. Cualquiera de las técnicas ha de ajustarse a la normativa ATS/ERS sobre función pulmonar en el niño preescolar(12). En el niño menor de 2 años, la técnica más utilizada es la compresión rápida toracoabdominal.

## 5. ¿Qué otras pruebas se utilizan para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad?

Al ser el asma una enfermedad inflamatoria, se han utilizado diferentes métodos para valorar la existencia de dicha inflamación, niveles de determinadas células, como son los eosinófilos, en sangre o en moco nasal, estudio de los componentes del aire condensado o del esputo inducido, o bien estudio de muestras obtenidas mediante broncoscopia.

Actualmente es posible estudiar la inflamación en el asma mediante un método sencillo no invasivo (figura 1): un dispositivo recoge y analiza el aire que el niño exhala (expulsa), midiendo la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO).

Se dispone de dos tipos de aparatos: uno portátil, de fácil uso en cualquier consulta médica donde se asiste a niños con asma, y otro más sofisticado, reservado a algunos centros hospitalarios.



Figura 1.

Cuando los niveles de la FeNO son altos, significa que existe un tipo determinado de inflamación, lo que puede ayudar al diagnóstico de asma.

La determinación de la FeNO también resulta útil para comprobar si el tratamiento indicado está siendo útil (disminuirán los niveles) o se está produciendo un mal control de la enfermedad, lo que significa que hay un riesgo elevado de que ocurra una crisis.

Estudios poblacionales (13) han establecido puntos de corte bastante similares a los propuestos por la ATS (14): alto > 35 ppb en menores de 12 años (> 50 ppb en mayores); bajo < 20 ppb en menores de 12 años (25 ppb en mayores); rangos intermedios 25-35 en menores de 12 años (25-50 ppb en mayores).

## 6. Bibliografía

- 1) STEIN, R.T., MARTINEZ, F.D. (2004),. (2004), «Asthma phenotypes in childhood: lessons from epidemiological approach», *Paediatr Respir Rev* 5, pp.155-161.
- 2) 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* 15; 170(4), pp. 426-32.
- 3) FITZPATRICK, A.M. et al. (2011) «Heterogeneity of severe asthma in childhood: confirmation by cluster analysis of children in the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program», *J Allergy Clin Immunol* 127, pp. 382-9.
- 4) LANG, A.M. et al. (2010) «Identifying problematic severe asthma in the individual child-does lung function matter? », *Acta Paediatr* 99, pp. 404-10.
- 5) VAN DEN BERGE, M. et al. (2001), «PC20 adenosine 5'-monophosphate is more closely associated with airway inflammation in asthma than PC20 methacholine», *Am J Respir Crit Care Med* 163, pp. 1546-50.
- 6) VAN DALEN, C. et al. (2008), «Suitability of forced expiratory volume in 1 s/forced vital capacity vs. percentage of predicted forced expiratory volumen in 1 s for the classification of asthma severity in adolescents», *J. Arch Pediatr Adolesc Med* 162, pp. 1169-74.
- 7) GALANT, S.P. et al (2007), «Value of the broncodilator response in assessing controller naïve asthmatic children», *J Pediatr* 151: 457-62.
- 8) TSE, A.M. et al. (2013) «Diagnostic accuracy of the broncodilator response in children», *A Allergy Clin Immunol* 132, pp. 554-9.
- 9) ASENSIO, O. et al. (2007), «Grupo de Técnicas de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Estudio de la función pulmonar en el paciente colaborador. Parte II», *An Pediatr* 66(5), pp. 518-30.
- 10) PÉREZ-YARZA, E.G. et al. (2009), «Espirometría forzada en preescolares sanos bajo las recomendaciones de la ATS/ERS: estudio CANDELA», *An Pediatr* 70, pp. 3-11.

- 11) STANOJEVIC, S. et al. (2007), «Reference equations for pulmonary function tests in preschool children: A review», *Pediatric Pulmonology* 42, pp. 962-72.
- 12) BEYDON, N. et al. (2007), «An official American Thoracic Society/ European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children», *Am J Respir Crit Care Med* 175, pp. 1304-45.
- 13) SEE, K.C., CHRISTIANI, D.C. (2013) «Normal values and thresholds for the clinical interpretation of exhaled nitric oxide levels in the US general population», *Chest* 143, pp. 107-16.
- 14) DWEIK, R.A. et al. (2011), «American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications», *Am J Respir Crit Care Med* 184, pp. 602-15.





# Capítulo 7. Alergia a anisakis: tratamiento y prevención

**Pilar Serrano Delgado, Carmen Moreno Aguilar.**  
UGC Inmunología-Alergología.  
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.





## 1. Introducción

La anisakiosis es una parasitosis humana del tracto digestivo causada por larvas de nematodos ascaroideos de la familia Anisakidae, parásitos de mamíferos marinos. Las especies de anisákidos responsables de la infestación humana pertenecen fundamentalmente al género *Anisakis simplex* y, en menor medida, a *Pseudoterranova decipiens* y *Contracaecum*.

El hombre se infesta accidentalmente al comer peces marinos o cefalópodos (sepia, calamar), crudos o poco cocidos, que contienen la larva terciaria (L3) del parásito. Actualmente es un problema de salud pública cuya incidencia está aumentando, siendo las medidas preventivas esenciales para controlar la enfermedad.

En sentido estricto el término Anisakiosis se referirá a la patología producida por el género *Anisakis* mientras que Anisakidosis apuntará a las enfermedades producidas por la familia Anisakidae en general.

## 2. Características morfológicas

Generalmente los parásitos pertenecientes a la superfamilia Ascaridoidea son alargados, con forma de gusanos redondos de color blanco opaco. Las larvas de tercer estadio larvario de los anisákidos (L3) se suelen distribuir, en los peces marinos, enrolladas en forma de espiral plana, bajo el tejido conectivo de las vísceras abdominales, en la musculatura o libres, formando ovillos en la cavidad peritoneal.

A simple vista las larvas (L3) del *Anisakis* son filiformes con una pequeña mancha blanquecina alargada en el tercio anterior del cuerpo que corresponde al ventrículo. Su longitud oscila entre 20 y 30 mm.

Una vez muerto el pez, las larvas migran a través de la pared abdominal para alojarse en el músculo, adoptando un color parduzco. Debido a que la migración de la larva se produce postmortem, es importante el momento es que se realiza la evisceración del pez, ya que la cantidad de parásitos en pescado es mayor cuando se realiza en la costa que cuando se realiza en el propio barco poco después de su captura.

### 3. Ciclo biológico

Las especies de anisákidos tienen un complejo ciclo vital que las conduce a través de varios hospedadores a lo largo de su vida. Su huésped primario/ definitivo son los mamíferos marinos, tales como ballenas, delfines, focas y leones marinos, así como pájaros acuáticos y tortugas. *Anisakis* spp. utiliza cetáceos como los delfines y las ballenas como huéspedes primarios.

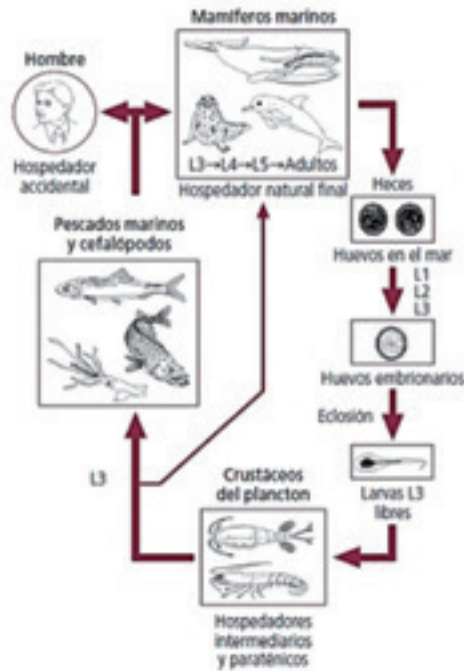
Los huevos del parásito, tras embrionar, son expulsados del aparato digestivo del hospedador definitivo al agua de mar. El primer y segundo estadio larvario (L1 y L2) tienen lugar en el interior de los huevos, eclosionándose larvas en estadio 2 (L2) que serán ingeridas por crustáceos pequeños como camarones (primeros huéspedes intermedios). Estos crustáceos infectados son comidos por peces, crustáceos mayores o cefalópodos (segundos huéspedes intermedios). El parásito se aloja en las paredes de los intestinos de este segundo huésped y se protege con una capa para madurar a su tercer estado larvario (L3). Las larvas L3, una vez alojadas en el aparato digestivo de estos peces y cefalópodos, se enquistan en el músculo, vísceras y cavidad peritoneal. Peces de mayor tamaño pueden infectarse comiendo peces más pequeños, conduciendo a una acumulación de larvas con la edad de los peces.

Todos los alimentos marinos infectados en estadio L3, incluyendo peces, crustáceos y moluscos, pueden ocasionar anisakiosis cuando son ingeridos por humanos. Sin embargo, los humanos son “huéspedes accidentales” en los que la larva no puede completar su ciclo vital.

Este ciclo vital se completa cuando un mamífero marino se alimenta de un animal infestado. El parásito se aloja en el intestino de su tercer hospedador, se alimenta, muda dos veces más (L4 y L5) y se transforma en un adulto que se aparea y desova, soltando los huevos en el agua marina mediante las heces del mamífero al que parasita.

Ocasionalmente, los anisákidos mudan a estadio L4 en adultos, pero no progresan a la forma adulta. *Pseudoterranova* spp es más probable que mude a estadio L4 que *Anisakis* spp.

Fig. 1. Ciclo biológico del Anisakis



#### 4. Especies más frecuentemente parasitadas

Se considera que cualquier pescado marino es susceptible de estar parasitado por larvas de anisákidos. Entre las especies de peces que sufren parasitación, muchas son de importancia comercial como, los arenques, sardinas, anchoas, salmones, abadejos, merluzas, bacaladillas, caballas, bonitos, atunes, rapas, rodaballos o jureles. La cantidad de larvas y su distribución dentro del pez dependen de sus hábitats marinos y de sus hábitos alimentarios: los peces que se alimentan de eufáusidos (bacaladilla, arenque, caballa), las larvas se alojan en la cavidad abdominal y vísceras, mientras que aquellos que se alimentan de otros peces (abadejo, bacalao, merluza) son abundantes en la musculatura que rodea la cavidad abdominal del pez.

Algunos pescados están altamente parasitados, como la merluza, que es una de las especies más consumidas en fresco en nuestro entorno; otras especies, como el gallo, sufren menor parasitación y representan un riesgo menor. Las larvas de *Anisakis* pueden estar también presentes en moluscos cefalópodos (calamar, sepia, pulpo), pero no en los bivalvos (ostras, almejas, mejillones, berberechos, etc.) ni en los mariscos ni en los peces de río como la trucha o la carpa.

## 5. Alérgenos

Hasta la fecha se han identificado 14 alérgenos en *Anisakis simplex*. Estos pueden agruparse en tres categorías: de secreción-excreción, de superficie y somáticos. Los antígenos de secreción-excreción son producidos y liberados por las larvas vivas en el curso de la infección. Los somáticos son los más abundantes en los nematodos y entran en contacto con el sistema inmune del hospedador tras la muerte del parásito y degradación de sus tejidos. Y por último, los antígenos de superficie son moléculas contenidas o expresadas sobre la cutícula del parásito y liberadas después de la ecdisis en la transición L3 a L4.

Algunos alérgenos del *Anisakis* son resistentes al calor y/o a la pepsina y la mayoría de ellos están presentes en productos de excreción-secreción.

El primer alérgeno purificado y caracterizado fue Ani s 1, un alérgeno de 24 kDa reconocido por el 67-87% de los pacientes con anisakiosis gastrointestinal y no reconocido por individuos asintomáticos. Es secretado por el gusano y muestra homología con los inhibidores de la serin proteasa. Este alérgeno es estable al calor y puede actuar como alérgeno alimentario, causando reacciones tras la ingesta de pescado cocinado. Una proteína de 21 kDa, con gran homología con las troponinas de los nematodos, también ha sido denominada como Ani s 1.

Otros alérgenos de excreción-secreción son: Ani s 7, una glicoproteína con reactividad cruzada con O-glicanos, que ha sido reconocida por el 100% de pacientes con alergia a *Anisakis*, aunque se prefiere deglicosilada para mejorar el diagnóstico y Ani s 4, una cistatina estable al calor, que es reconocida sólo por el 27-30% de los pacientes, pero que parece ser particularmente importante en la provocación de la anafilaxia. Alérgenos menores

son también Ani s 5, Ani s 8 y Ani s 9, todos miembros de la familia SXP/RAL-2, específicos de nematodos y cuya función biológica es desconocida, y Ani s 6 homólogo con los inhibidores de la serín proteasa. Los últimos alérgenos caracterizados han sido Ani s 10, Ani s 11, Ani s 12, cuya función y origen siguen siendo desconocidos y Ani s 13, una hemoglobina, que muestra una fuerte reactividad inmune y una similaridad filogenética con otros invertebrados.

Entre los alérgenos somáticos hay que destacar a Ani s 2 y Ani s 3, las proteínas musculares paramiosina y tropomiosina, respectivamente. Se piensa que son los principales responsables de la reactividad cruzada entre Anisakis y otros invertebrados. Recientemente se ha demostrado que todos los pacientes con anticuerpos IgE frente a tropomiosina también reconocen la tropomiosina de gamba, ácaros, cucaracha y caracol. Sin embargo, existe cierta controversia sobre si éste alérgeno es realmente relevante. Asturias et al. Sugieren que no es importante dado que los pacientes asintomáticos se encuentran sensibilizados al mismo mientras que pacientes sintomáticos no lo están. Otros investigadores sugieren que la tropomiosina podría jugar cierto papel como desencadenante de alergia alimentaria tras la ingesta de marisco cocido porque se asemeja bastante a la tropomiosina de la gamba, un importante alérgeno alimentario. El otro panalérgeno, la paramiosina, muestra una similar relación filogenética con la paramiosina de nematodos estando más estrechamente relacionada con la paramiosina de ácaros y de insectos.

La relevancia clínica de los antígenos de superficie no está clara, aunque la observación de granulomas eosinofílicos rodeando restos de cutículas del parásito sugiere su influencia en la estimulación crónica.

Fig. 2. Alérgenos de Anisakis

Species	Allergen	Biochemical name	MW(SDS-PAGE)	Food Allergen	Entry Date	Modified Date
<b>Anisakis simplex (Nematode)</b>						
	<a href="#">Ani.s.1</a>	unknown function, similar to Kunitz serine protease inhibitors	24	Yes	2010-04-29	2013-07-16
	<a href="#">Ani.s.2</a>	Paromyosin	97	Yes	2010-04-29	2010-04-29
	<a href="#">Ani.s.3</a>	Tropomyosin	41	Yes	2010-04-29	2010-04-29
	<a href="#">Ani.s.4</a>	Cysteine protease inhibitor	9	Yes	2010-04-29	2010-04-29
	<a href="#">Ani.s.5</a>	SXPiRAL-2 family protein	15	Yes	2010-04-29	2010-04-29
	<a href="#">Ani.s.6</a>	Serine protease inhibitor		Yes	2010-04-29	2010-04-29
	<a href="#">Ani.s.7</a>		139	Yes	2010-04-29	2010-04-29
	<a href="#">Ani.s.8</a>	SXPiRAL-2 family protein	15	Yes	2010-04-29	2010-04-29
	<a href="#">Ani.s.9</a>	SXPiRAL-2 family protein	14	Yes	2010-04-29	2010-04-29
	<a href="#">Ani.s.10</a>	Protein with unknown function	21 kDa	Yes	2010-04-29	2010-04-29
	<a href="#">Ani.s.11</a>	Protein with unknown function	27 kDa	Yes	2011-01-12	2011-01-12
	<a href="#">Ani.s.12</a>	Protein with unknown function	31 kDa	Yes	2011-01-12	2011-01-12
	<a href="#">Ani.s.13</a>	Hemoglobin	37 kD	Yes	2014-07-21	2015-03-29
	<a href="#">Ani.s.14</a>		27	Yes	2015-02-17	2015-02-17

## 6. Enfermedades producidas por Anisakis

Las larvas vivas de *Anisakis* en estadio L3 pueden causar dos entidades clínicas diferentes. Una parasitación o infestación conocida como anisakiosis, que cursa con dolor abdominal, de intensidad leve a severo, náuseas, vómitos y/o diarrea dentro de las 48 horas tras la ingesta de pescado infectado, o bien una reacción de hipersensibilidad IgE mediada (alergia a *Anisakis*) frente a antígenos de las larvas, presentándose con urticaria, angioedema, broncoespasmo o incluso anafilaxia severa. Cuando ambas situaciones coinciden en el tiempo hablamos de anisakiosis gastroalérgica.

### 6.1. Anisakiosis

Se considera una zoonosis y se adquiere por el consumo de pescado o cefalópodos crudos o insuficientemente cocinados que alojen larvas vivas. Puede afectar a cualquier individuo expuesto de la población general.

En el caso de la enfermedad digestiva producida por *Anisakis*, habitualmente hay un período de latencia entre 24 y 48 h desde la ingestión hasta la aparición de los síntomas digestivos. Existen además distintas formas clínicas según el grado de penetración en la mucosa: forma luminal o no invasiva (más frecuente en el género *Pseudoterranova*) que cursa asintomática realizándose el diagnóstico al expulsar las larvas el paciente mediante vómitos o heces entre los 10 a 14 días postingesta, y la forma invasiva que es la predominante en el género *Anisakis*. Ésta, a su vez, tiene dos formas clínicas bien diferenciadas según el segmento del tubo digestivo afectado: gástrica e intestinal.

### **6.1.1. Forma gástrica (o gastroduodenal)**

Constituye un 60-70% de los casos. Su clínica es inespecífica con epigastralgia intensa, náuseas o vómitos que aparecen a las pocas horas de la ingestión de pescado parasitado (habitualmente menos de 6 a 12 h). Se han descrito incluso casos de hemorragia digestiva alta por las ulceraciones mucosas que provoca el parásito, puesto que por acción de las peptidasas pueden penetrar hasta la submucosa. En esta fase la endoscopia es diagnóstica y terapéutica mediante la extracción de la larva, siendo la localización más frecuente la curvatura mayor del estómago.

Algunos pacientes evolucionan a una forma crónica, con dolor abdominal, dispepsia, vómitos y anorexia que pueden persistir meses o años. Las endoscopias revelan imágenes sugestivas de tumor gástrico o úlcus gástrico. Pueden existir 3 tipos de lesiones: lesión de tipo absceso submucoso (alrededor de una larva parcialmente degenerada hay eosinófilos, macrófagos, neutrófilos y linfocitos, con una zona granulomatosa alrededor), lesión tipo absceso-granuloma (el absceso aparece reducido y rodeado de tejido granulomatoso con ligera colagenización e infiltrado predominantemente linfocitario) y lesión tipo granuloma (fase más avanzada donde predomina el tejido granulomatoso con fibrosis e infiltración por células gigantes de cuerpo extraño, linfocitos y escasos eosinófilos, sin detectarse restos larvarios).

Se ha descrito la probable asociación de cáncer gástrico e infestación por *Anisakis simplex*. Este hecho se apoya en tres observaciones: la mayor incidencia de cáncer gástrico en Japón (país donde es más frecuente la enfermedad), la existencia de un carcinógeno (arilamina-N-acetiltransferasa) en el nematodo y la aparición de pólipos adenomatosos con infiltraciones eosinofílicas claramente precancerosas en pacientes con anisakiosis gástrica.



### 6.1.2. *Forma intestinal*

Supone el 20-30% de los casos y los síntomas aparecen generalmente en las 48-72 horas siguientes a la ingestión de las larvas. Suele comenzar en forma de abdomen agudo, que simula una apendicitis o una peritonitis, o bien causando una obstrucción intestinal por inflamación y estenosis del segmento intestinal donde asienta el parásito. De este modo, puede aparecer dolor abdominal con o sin signos de irritación peritoneal, náuseas, vómitos, estreñimiento o diarrea y, rara vez, fiebre. También puede aparecer ascitis por inflamación de la serosa intestinal, que característicamente tiene un elevado número de eosinófilos. El íleon distal es el lugar que se afecta con mayor frecuencia.

La localización colónica es mucho menos frecuente. El parásito suele localizarse sobre todo en colon ascendente y ciego. Clínicamente lo más habitual es que curse como un cuadro de obstrucción intestinal, aunque se ha descrito hemorragia digestiva baja e incluso perforación colónica.

Se ha descrito una forma crónica de la enfermedad caracterizada por dolor abdominal de menor intensidad de larga duración (incluso años) junto con náuseas y vómitos ocasionales. Generalmente por su carácter leve o subagudo, suelen detectarse accidentalmente al tratar quirúrgicamente otras molestias.

Otras localizaciones de la enfermedad son excepcionales debido a que las larvas difícilmente atraviesan la pared del tubo digestivo, pero se han referido casos de localizaciones atípicas en el hígado, el páncreas, el bazo, los ganglios linfáticos, el área periescrotal, las amígdalas, la lengua, el pulmón y el mesenterio.

## 6.2. *Alergia a Anisakis*

Consecuencia de una infestación y/o tras la exposición repetida a proteínas antigénicas del Anisakis se produce un cuadro alérgico agudo, mediado por IgE, tras exponerse a pescado parasitado, y como respuesta a un contaminante biológico del pescado y no frente a las proteínas propias del pescado. Probablemente, los estados de sensibilización o presencia de IgE positiva sin manifestaciones de alergia puedan representar un proceso evolutivo hacia una verdadera alergia, una reactividad cruzada o demuestren exclusivamente una mera exposición, como ocurre con otros alérgenos.

Siempre deberán excluirse, tanto la sensibilización a proteínas del propio pescado, como agente etiológico que pudiera concurrir en el tiempo, como la parasitación aguda cuando aparecen síntomas digestivos, por muy leves que sean.

Se da generalmente en sujetos adultos, con características inesperadas, como la falta de antecedentes de alergia en su historial, y su media de edad elevada (entre 40 y 70 años). Estos datos discrepantes hacen pensar que puedan existir otros factores favorecedores de la respuesta alérgica, entre los que se barajan la toma habitual de AINES, así como de algunos fármacos hipotensores (IECAS, betabloqueantes), omeprazol o antiácidos, entre otros.

La historia clínica de alergia a Anisakis no es tan clara como en otro tipo de alergia alimentaria, ya que es posible que los pacientes no asocien sus síntomas a la ingestión del pescado, por presentar tolerancia al mismo entre los episodios (en función de la presencia de parásitos en la pieza consumida o de las características de su proceso de elaboración culinaria).

Lo más común es un cuadro agudo que se desencadena habitualmente entre 15-30 min y 2 horas tras comer pescado. Los signos y síntomas detectables incluyen desde manifestaciones cutáneas (urticaria con habones generalizados pruriginosos, y en ocasiones Angioedema), digestivas (dolor abdominal, sensación de plenitud, náuseas, vómitos y/o diarrea), respiratorias (rinitis, asma) a anafilaxia con sus síntomas típicos (urticaria, prurito palmoplantar y en genitales, acompañados de síntomas respiratorios y digestivos, mareo, pérdida de conciencia y sensación de muerte).

Mientras que la anisakiosis se puede prevenir mediante medidas que garanticen la muerte del parásito, el tratamiento térmico convencional o la congelación no garantizan siempre la protección frente a la aparición de las manifestaciones alérgicas, habiéndose confirmado la termoestabilidad de algunos alérgenos implicados.

### 6.3. Anisakiosis gastroalérgica

Cuando las dos situaciones anteriores coinciden en el tipo se denomina anisakiosis gastroalérgica. Los pacientes presentan síntomas mixtos de urticaria y/o angioedema (síntomas alérgicos) asociados con síntomas digestivos (epigastralgia, náuseas, vómitos, etc.). En este caso, los síntomas digestivos normalmente ocurren antes de los síntomas alérgicos con una media de

latencia de 3-5 horas, respectivamente, desde la ingesta del pescado parasitado.

La latencia de los síntomas es variable, con una media de alrededor 6 horas, pero con un rango entre minutos y más de 24 horas.

## 6.4. Otras patologías

La exposición cutáneo-mucosa, por contacto o por partículas aerolizadas ocasional, en algunos casos, clínica de origen laboral. Se han descrito casos aislados de asma ocupacional y de conjuntivitis ocupacional, así como de urticaria de contacto y dermatitis proteínica en trabajadores de la industria pesquera.

Dado los pocos casos descritos de patología ocupacional por exposición a Anisakis, pudiera ser que la vía inhalada no se una vía frecuente de sensibilización o que haya pasado desapercibida. Aun así el parásito Anisakis debería ser considerado como un alérgeno más al que se exponen los profesionales que manipulan productos marinos, tanto a nivel industrial, como en pescadería o restauración.

Por último, diferentes estudios han demostrado una prevalencia elevada de anticuerpos específicos que reconocen antígenos de Anisakis en pacientes con urticaria crónica. Este hallazgo ha llevado a investigar la posible implicación causal del Anisakis en esta enfermedad, encontrándose una asociación positiva entre el hallazgo de IgG4 detectable frente al Anisakis en pacientes sensibilizados al mismo y una historia previa de urticaria aguda en relación con la ingestión de pescado antes de la aparición de la urticaria crónica.

## 7. Evaluación del paciente con sospecha clínica

Se llevará a cabo en función de la entidad clínica originada.

### 7.1. Anisakiosis

La parasitación por larvas de Anisakis es peculiar en varios aspectos con respecto a otras parasitaciones: en primer lugar, entre el 90-95% de los casos esta ocasionada por una sola larva; en segundo lugar, es posible que

la larva se expulsa por el tracto digestivo o incluso migre a localizaciones ectópicas; y finalmente, el ser humano no es un hospedador adecuado para el parásito. Estas peculiaridades hacen que los diagnósticos coprológicos no sean útiles.

La sospecha clínica viene dada por los antecedentes alimentarios del enfermo que conllevan consumo de pescado y/o cefalópodos crudos o sometidos a tratamientos culinarios que no garantizan la muerte del parásito. El diagnóstico de certeza se establece de acuerdo con la clínica y la endoscopia, prueba de rutina más empleada habitualmente en estos casos. Permite la visualización de la larva confirmando el diagnóstico y realizando al mismo tiempo su extracción por medio de unas pinzas. Las larvas y las lesiones asociadas suelen encontrarse distribuidas predominantemente en el estómago. Si la endoscopia se lleva a cabo en las primeras horas podemos observar la larva viva penetrando en la mucosa. En los casos crónicos revelan imágenes parecidas a un tumor gastrointestinal o a una úlcera gástrica.

En etapas más avanzadas de la anisakiosis gástrica (cuando las larvas han penetrado profundamente en la pared gastrointestinal), y casi siempre en la anisakiosis intestinal, es necesario el estudio anatomopatológico del material de biopsia o de los cortes histológicos del fragmento afecto para la identificación. En los casos más evolucionados, generalmente se encuentra una lesión tipo granuloma con residuos larvarios en su interior.

Otras técnicas alternativas pueden ser los estudios radiológicos baritados, la ecografía abdominal, la ecografía transendoscópica, etc., cuyos hallazgos pueden apoyar la sospecha diagnóstica. Suelen emplearse en los casos de afectación intestinal y extraintestinal y suelen aportar signos indirectos de parasitación. Las ecografías típicas de la anisakiosis intestinales pueden ser confundidas con una obstrucción intestinal, linfoma intestinal maligno, ileítis terminal o apendicitis, entre otras dolencias.

## 7.2. Alergia a Anisakis

El diagnóstico de alergia al Anisakis es controvertido puesto que carecemos de una verdadera prueba confirmatoria. La mayoría de los pacientes se diagnostican en base a una historia clínica compatible junto con la detección de anticuerpos IgE específicos frente al parásito mediante pruebas in vivo (prick-test) o in vitro (detección de IgE específica en suero).

La historia clínica sigue siendo la clave más importante. Se debe insistir en detallar los alimentos ingeridos en, al menos, las 24 a 48 horas previas al comienzo de la reacción, dirigiendo las preguntas hacia la ingestión de pescado, marisco, aperitivos con pescado, etc., así como el tipo de cocción realizado. Una vez identificado un pescado sospechoso se pueden tener en cuenta otros factores concomitantes, como la toma de AINES, la realización de ejercicio físico o la presencia de otros antígenos alimentarios. En el caso de la urticaria crónica o urticarias agudas recidivantes es de utilidad preguntar por los hábitos de ingestión de pescado: frecuencia, tipo de cocción e insistir en pescados crudos o pocos cocinados y así estimar el riesgo de contacto con la larva viva. Cuando se sospecha una anisakiosis gastroalérgica hay que insistir en la posible sintomatología digestiva ya que puede quedar en segundo plano ante la reacción alérgica.

El uso de IgE específica sola para el diagnóstico de la alergia a Anisakis puede ser confuso por el hecho de que existen pacientes asintomáticos con IgE específica frente a este parásito como consecuencia de una reactividad cruzada con otros helmintos (*Ascaris*) o intervertebrados (ácaros, cucaracha, gamba), aun así las pruebas en prick permiten descartar otras etiologías posibles, resultando muy útiles de forma inicial por su gran valor predictivo negativo y su gran sensibilidad.

El diagnóstico ideal para Anisakis debería incluir todos los alérgenos clínicamente relevantes. Actualmente tanto el prick-test como la determinación de IgE en suero mediante la técnica de InmunoCAP utilizan extractos completos de Anisakis, mientras que la última tecnología microarray incluye el alérgeno Ani s 3 (tropomiosina).

## 8. Tratamiento y/o actuaciones específicas

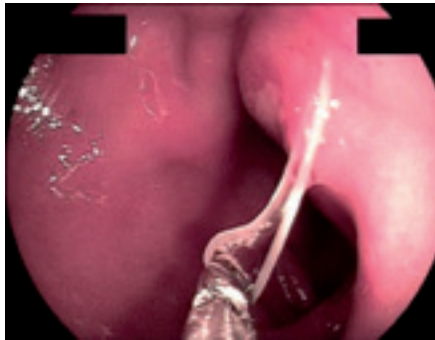
Estará orientado, al igual que las medidas diagnósticas, en función de la entidad clínica que se provoque.

### 8.1. Anisakiosis

El tratamiento más efectivo de la anisakiosis gástrica es la extracción de las larvas durante la endoscopia, lo que conlleva la desaparición de la sintomatología en pocas horas. La anisakiosis intestinal, en ocasiones, hace

necesaria la realización de una intervención quirúrgica y la resección del fragmento afecto; aunque a menudo un tratamiento conservador mediante sueroterapia y antibióticos puede ser suficiente para la curación. En la anisakiosis del colon se puede realizar con éxito la extracción de las larvas mediante colonoscopia. Si bien se han investigado numerosos tratamientos antiparasitarios (antihelmínticos) con malos resultados.

Fig. 3. Extracción de larva durante endoscopia



## 8.2. Alergia a Anisakis

Los síntomas de alergia a *Anisakis* se tratan como otras reacciones alérgicas: fármacos antihistamínicos, corticoides, broncodilatadores o adrenalina, en función de los síntomas que acuse el paciente. Siempre habrá que estar atento a los síntomas digestivos para indicar en su caso una endoscopia. En caso de anafilaxia se debe adiestrar al paciente y a sus familiares en el manejo de adrenalina autoinyectable, junto con fármacos antihistamínicos y corticoides. Es aconsejable remitir al alergólogo para valoración.

Fig. 4. Manejo de autoinyector de adrenalina



### 8.3. Medidas de control

Una de las principales medidas de control de esta enfermedad es informar a la población sobre los riesgos que conlleva el consumo de pescado crudo o insuficientemente cocinado. Las larvas de *Anisakis* pueden mantenerse viables hasta 25 días en mezclas de sal y vinagre, y si disminuye la concentración de sal, manteniéndose constante la concentración de ácido acético, la supervivencia se puede prolongar hasta los 119 días.

A pesar de que se han intentado varias estrategias para conseguir la muerte larvaria antes de su consumo, el congelado rápido (menos de  $-20^{\circ}\text{C}$ ) durante al menos 48 horas, y el cocinado que alcance temperaturas superiores a  $60^{\circ}\text{C}$ , durante al menos 2 minutos en el interior de la pieza, parecen seguir siendo las medidas más eficaces para evitar la parasitación en humanos.

Los pacientes con reacciones alérgicas a *Anisakis* confirmadas deberían seguir las siguientes recomendaciones: en el caso de reacciones graves, lo más prudente es evitar pescados marinos y cefalópodos (calamares, sepia, pulpo). Los pescados de río, los moluscos bivalvos (almejas, ostras, mejillones, berberechos, etc) y los mariscos son seguros. Igualmente deberían llevar consigo adrenalina autoinyectable.

En el caso de reacciones más leves lo más práctico es cocinar el pescado convenientemente, abstenerse de comidas que contengan pescado fuera del domicilio y evitar las especies de pescado más parasitadas y los pescados pequeños, con objeto de no ingerir la musculatura adyacente a la región abdominal de pescados marinos (merluza, bacaladilla, bacalao, locha, anchoas, salmonetes, etc). Ingerir, previa inspección visual, la parte de la cola de pescados con menos presencia de parásitos (atún, bonito, caballa, gallo). Deberán reconocer el parásito y retirarlo para no ingerirlo, en caso de encontrarlo en el pescado.

La legislación europea y española obliga a los establecimientos que sirven comida a los consumidores finales o a colectividades o que elaboran estos productos para su venta al consumidor final, a garantizar que los productos de la pesca para consumir en crudo o prácticamente en crudo han sido previamente congelados a una temperatura igual o inferior a  $-20^{\circ}\text{C}$  durante un periodo de al menos 24 h.

El mayor conocimiento de la patología producida por *Anisakis*, en los últimos años, ha proporcionado las bases para diagnosticar mejor la enfermedad y para poner en marcha los mecanismos de control y prevención adecuados.



## 9. Referencias bibliográficas

- 1) ALLERGEN NOMENCLATURE (2015). En: <http://www.allergen.org>
- 2) AÑÍBARRO, B. (1998), «*Occupational conjunctivitis caused by sensitization to Anisakis simplex*», J Allergy Clin Immunol 102, pp. 331-2.
- 3) ARMENTIA, A. (1998), «*Occupational asthma by Anisakis simplex*», J Allergy Clin Immunol 102, pp. 831-4.
- 4) AUDICANA, MT. (2007), «*Anisakis simplex y alergia*», En: A. Pelaez Hernandez, IJ Davila Gonzalez. Tratado de Alergología. Madrid (Madrid). Editorial Ergon, pp. 1681-1705.
- 5) DASCHNER, A. (2005), «*Allergy and parasites reevaluated: wide-scale induction of chronic urticaria by the ubiquitous fish-nematode Anisakis simplex in an endemic region*», Allergol Immunopathol (Madr) 33, pp. 31-7.
- 6) GRACIA-BARA, MT. (2001), «*Anisakis simplex-sensitized patients: should fish be excluded from their diet? »*, Ann Allergy Asthma Immunol 86, pp. 679-85.
- 7) GUTIÉRREZ, D. (2009), «*Anisakiosis aguda*», En: Diego Gutiérrez Fernández, Antonio León Jiménez. Manual de urgencias en Alergología y Neumología. Editorial Aureagrafic sl, pp. 75-85.
- 8) JEEBHAY, MF. (2010), «*Seafood workers and respiratory disease: an update*», Curr Opin Allergy Clin Immunol 10, pp. 104-13.
- 9) LÓPEZ-SÁEZ MP. (2003), «*Is Anisakis simplex responsible for chronic urticaria? »*, Allergy Asthma Proc 24, pp. 339-45.
- 10) NIEUWENHUIZEN, NE. (2013), «*Anisakis-a food-borne parasite that triggers allergic host defences*», Int J Parasitol, 43, pp. 1047-57.
- 11) REAL DECRETO 1420/2006, de 1 de diciembre, sobre prevención de la parasitosis por Anisakis en productos de la pesca suministrados por establecimientos que sirven comida a los consumidores finales o a colectividades. En: <http://www.boe.es/boe/dias/2006/12/19/pdfs/A44547-44549.pdf>
- 12) SAKANARI, JA. (1989), «*Anisakiasis*», Clin Microbiol Rev 2, pp. 278-84.
- 13) SCALA, E. (2001), «*Occupational generalised urticaria and allergic airborne asthma due to anisakis simplex*», Eur J Dermatol 11, pp. 249-50.







# Capítulo 8.

## Manejo de los pacientes con sospecha de alergia a látex

**Carmen Moreno Aguilar, Pilar Serrano Delgado**  
UGC Inmunología-Alergología.  
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.



## 1. Introducción

El látex es una secreción vegetal de numerosas plantas, siendo la más conocida de ellas la *Hevea brasiliensis*. Se trata de un material de composición compleja. Su ingrediente más conocido es el caucho aunque contiene otros materiales, entre ellos, proteínas alergénicas.

Algunas sustancias variantes del látex, con usos industriales son la goma arábica, la gutapercha y el chicle.

### 1.1. El látex natural

El látex natural es un material que en la planta viva tiene funciones antimicrobiana y cicatrizante (y posiblemente otras no bien definidas). Su composición es muy compleja, ya que se basa en los citoplasmas de las células lactíferas. Contiene partículas de goma, carbohidratos, grasas, proteínas, compuestos inorgánicos y una gran cantidad de agua. Las partículas de goma separadas por centrifugación, constituyen la base de la fabricación de materiales de caucho. Su composición difiere sensiblemente de la del caucho seco (Tabla1).

Tabla 1

	Látex natural %	Caucho seco %
Polímero de goma	25 – 45	93,5
Proteínas	1 – 2	2 – 3
Carbohidratos	1 – 2	0,4
Lípidos	0,9 – 1,7	3,3
Compuestos inorgánicos	0,4 – 0,6	0,2
Aminoácidos	0,4	-
Agua	55 – 65	-

Su extracción se produce mediante un cubil que recoge el producto segregado por una herida practicada en la corteza del árbol (Figura1). Añadiendo compuestos amoniacaes en los surcos de extracción se consigue mantener el látex en forma fluida hasta su procesamiento.

Figura 1: Tronco de *Hevea brasiliensis* en producción de látex para uso industrial



## 1.2. Procesamiento del caucho

Se estima que en la actualidad existen en el mercado mundial más de 30.000 utensilios diferentes de caucho, siendo los más importantes de ellos los neumáticos. Menos del 5 % del caucho que maneja la industria en el mundo es de origen natural. La gran mayoría de los utensilios se fabrican con caucho obtenido artificialmente a partir del petróleo.

En la vida diaria todos somos usuarios de productos de goma de origen natural que se obtienen mediante dos procesos diferentes: la concentración del látex y la obtención del caucho seco (1).

## 1.3. Concentración del látex natural

El látex amoniacal extraído, se somete a centrifugación para separar las impurezas y obtener un producto de látex concentrado, con una cantidad variable de amoniacaes. Los carbohidratos y grasas son prácticamente eli-

minados pero puede permanecer una cantidad pequeña de proteínas que se van a retener en el producto final. Este residuo es de enorme interés alergénico.

Es importante que el látex permanezca fluido para su adaptación a los moldes específicos (guantes, preservativos, sondas etc) para lo que pueden añadirse otros aditivos. El proceso puede incluir vulcanización (Figura 2).

La gran mayoría de los utensilios de látex que producen hipersensibilidad tipo I pertenecen a esta categoría.

Figura 2: Prueba de resistencia de preservativos fabricados mediante el sistema de concentración del látex



#### 1.4. Producción de caucho natural seco

Las partículas de goma obtenidas por centrifugación, están constituidas a base de polímeros de isopreno, que deben mezclarse con agentes coagulantes de composición acética para obtener un material sólido que es sometido a planchado con rodillos para obtener un laminado (Figura 3).





**Figura 3:** Laminado de látex crudo para obtención de caucho seco

Con frecuencia se necesita endurecer el caucho para fabricar objetos resistentes. Este proceso de endurecimiento, conocido como vulcanización, fue descubierto por un ingeniero americano llamado Charles Goodyear, y consiste en calentar el material crudo en presencia de azufre. El resultado es un entrecruzamiento en red del polímero de isopreno que le confiere una especial resistencia al material resultante (Figura 4), haciéndolo apto para la fabricación de utensilios como neumáticos para coches o suelas de calzado. La vulcanización es un proceso que puede ser acelerado mediante aditivos. Otros integrantes de los productos terminados de caucho pueden consultarse en la Tabla 2.

Figura 4: Esquema del entrecruzamiento de polímeros de isopreno obtenido durante la vulcanización

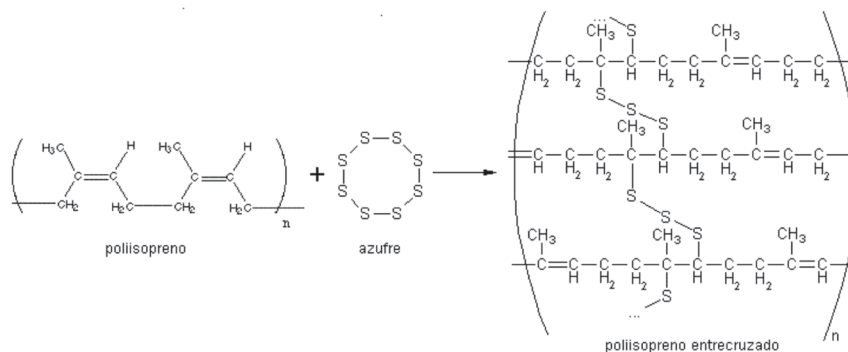


Tabla 2. Ingredientes de los utensilios de caucho vulcanizados

Ingredientes naturales	Polímeros de isopreno								
Aditivos de vulcanización	Azufre								
	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>Acelerantes</td> <td>Carbamatos</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Thiuranes</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Tiazoles</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Sulfonamidas</td> </tr> </tbody> </table>	Acelerantes	Carbamatos		Thiuranes		Tiazoles		Sulfonamidas
Acelerantes	Carbamatos								
	Thiuranes								
	Tiazoles								
	Sulfonamidas								
Rellenos-reforzantes	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>Negro de humo</td> </tr> <tr> <td>Arcillas</td> </tr> <tr> <td>Sílices</td> </tr> <tr> <td>Carbonato cálcico</td> </tr> </tbody> </table>	Negro de humo	Arcillas	Sílices	Carbonato cálcico				
Negro de humo									
Arcillas									
Sílices									
Carbonato cálcico									
Otros aditivos	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>Antioxidantes</td> </tr> <tr> <td>Ceras</td> </tr> <tr> <td>Pigmentos</td> </tr> </tbody> </table>	Antioxidantes	Ceras	Pigmentos					
Antioxidantes									
Ceras									
Pigmentos									

En este conjunto de procedimientos se produce la degradación de las proteínas presentes en el material original. Por lo tanto, su potencial capacidad de producir hipersensibilidad tipo I es mínima. Sin embargo, la concentración de aditivos capaces de producir hipersensibilidad retardada tipo IV permanece intacta.

## 2. Composición alergénica del látex

En la década de los 80, y en buena parte como consecuencia del miedo al virus del SIDA, se impone en el mundo occidental el uso del preservativo y se produce un aumento masivo en el uso de guantes de látex en hospitales e instituciones sanitarias, que rápidamente se extiende a colegios y otros establecimientos asistenciales. Paralelamente, los guantes de goma se utilizan de modo generalizado entre profesionales de la distribución alimentaria y la limpieza como medida de higienización. Todo ello sumado al amplio uso previo de utensilios sanitarios como sondas, balones, manguitos etc o domésticos, como chupetes, tetinas, globos y otros juguetes, tiene como consecuencia un aumento en la incidencia de casos de hipersensibilidad inmediata al látex con carácter de epidemia. En este escenario se promueven estudios dirigidos a identificar los alérgenos del látex. En la actualidad se han descrito hasta 15 proteínas alergénicas diferentes con algunas isoformas (2) en el latex de *Hevea brasiliensis*.

### **Hev b 1**

También conocido como factor de elongación del látex. Es el sensibilizante más frecuente (alérgeno mayoritario) en la subpoblación de pacientes alérgicos al látex con espina bífida, pero no en otros pacientes. La razón es su baja solubilidad en agua, que lo hace poco dispersable para su inhalación. En cambio, en pacientes multioperados, sometidos a sondajes prolongados, el contacto repetido de los utensilios de latex con superficies mucosas facilita la producción de IgE contra esta proteína (3).

### **Hev b 5**

Proteína de naturaleza ácida y función desconocida. Es el sensibilizante mayoritario de los alérgicos al látex procedentes de la profesión sanitaria y también sensibiliza a un porcentaje no desdeñable de pacientes con espina bífida (4). Su enorme importancia epidemiológica ha llevado a enriquecer

los extractos de látex para diagnóstico de algunos fabricantes, con Hev b 5 recombinante para aumentar su sensibilidad.

#### **Hev b 6**

Es un precursor de la Heveína, con una función fisiológica defensiva. Es un alérgeno mayoritario entre los trabajadores sanitarios aunque también lo reconocen algunos con espina bífida. Desde el punto de vista clínico parece tener una gran importancia en los síndromes de reactividad cruzada látex-frutas (5).

#### **Hev b 8**

Es la profilina del látex, proteína muy conservada filogénicamente que se comporta como un panalergeno vegetal. Con una alta reactividad cruzada con otras profilinas, se estima que la sensibilización aislada a profilina (aunque puede dar positivos los tests diagnósticos a látex) carece de relevancia clínica (6).

#### **Hev b 11**

Es una quitinasa de clase I, que actúa como proteína de defensa y que por su homología con otras quitinasas vegetales está implicada en los síndromes de reactividad cruzada látex-frutas (7).

Otras proteínas conocidas del látex (Hev b 2, 3, 4, 7, 9, 10, 12, 13, 14, 15) tienen una importancia variable en patología humana (8). Además, se reconoce la existencia de hasta 200 proteínas en el látex, no todas alergénicas, pero en todo caso con una presencia testimonial de mínimo o nulo interés en clínica.

### **3. Epidemiología**

Como consideraciones generales hay que recordar que la alergia al látex es una enfermedad de finales del siglo XX. Aunque existen grupos de riesgo se han conocido casos en población general, tanto atópica como no atópica. Desde el punto de vista industrial, hay dos condiciones que aumentan el riesgo de que un utensilio de látex produzca alergia:

- 1) Un procesado defectuoso del látex crudo, que favorezca la permanencia de proteínas en la fracción de separación de los isómeros de la goma.
- 2) El empolvado del interior de los guantes atrapa las proteínas y las dispersa en el aire en quirófanos y estancias sanitarias cerradas, facilitando la sensibilización por inhalación.

Puede decirse que en los países del primer mundo la incidencia de la alergia al látex está en franco declive. Por una parte, las administraciones sanitarias han promovido hospitales libres de látex y facilitado el acceso a materiales alternativos. Además, a los utensilios de látex que aún se emplean, se les exige certificación de calidad en los procedimientos de fabricación.

Por el contrario, en los países emergentes y del tercer mundo el uso de gomas es progresivamente creciente y las exigencias de calidad a los fabricantes son débiles o inexistentes.

Aunque no existen estadísticas fiables, parece que la incidencia de alergia al látex en la población general está por debajo del 1% en España (9).

### 3.1. Factores de riesgo para desarrollar alergia al látex

#### 1) Factores ocupacionales

- a. Trabajadores de la sanidad: Constituyen el colectivo que más acusó la epidemia de los años 80-90 y su correspondiente declive en la siguiente década, como consecuencia de las medidas adoptadas por las autoridades sanitarias. Las clínicas odontológicas fueron las que registraron mayores tasas de sensibilizados por vía inhalatoria, en relación con la presencia de grandes cantidades de partículas de polvo de guante en la atmósfera de sus instalaciones (10).
- b. Trabajadores de otros sectores que emplean guantes de látex, como la alimentación, la jardinería o la limpieza. Igualmente existe una tasa de sensibilización superior a la media en población general, en los trabajadores que manipulan en látex en fábricas de guantes o preservativos.

#### 2) Patologías previas

- a. Espina bífida, malformaciones urogenitales y pacientes multio-perados. Entre ellos, los niños con espina bífida constituyen un grupo de alto riesgo en el que se pueden aplicar medidas preventivas desde el nacimiento. La atopía, el número de intervenciones quirúrgicas y los sondajes vesicales constituyen factores de riesgo acumulativo en estos pacientes (11).
- a. Alergia a alimentos de origen vegetal, siempre y cuando estén implicados alérgenos de reactividad cruzada con el látex.

3) Otros factores de riesgo.

Factores genéticos como el sexo femenino, la constitución atópica o ciertos haplotipos HLA son discutidos en cuanto a su relación con la alergia al látex, aunque no hay seguridad de que sean determinantes.

## 4. Manifestaciones clínicas

La alergia al látex puede producir una enorme variedad de cuadros clínicos, que de una manera práctica vamos a categorizar dependiendo del mecanismo de acción implicado:

- 1) Hipersensibilidad tipo I ó inmediata. De manera aislada o combinada pueden presentarse urticaria (local o generalizada), angioedema, rinoconjuntivitis, asma y anafilaxia como manifestaciones inmediatas.
- 2) Dermatitis proteica: Corresponde a la cronificación de una urticaria aguda de contacto. Alternativamente puede corresponder a una dermatitis retardada tipo IV por acelerantes del caucho, que sufre episodios de reagudización por contacto con las proteínas del látex.
- 3) Hipersensibilidad tipo IV ó retardada. Producida por los aditivos del caucho y no por las proteínas naturales del látex, su manifestación característica es la dermatitis de contacto, tanto aguda como crónica.
- 4) Mecanismo no alérgico: Dermatitis irritativa (típica la dermatitis de las manos del ama de casa, potenciada por el uso de guantes de goma y productos de limpieza irritantes) aguda ó crónica.
- 5) Síndrome látex-frutas. Existe una asociación muy llamativa en aproximadamente la mitad de los alérgicos al látex, que reaccionan frente a determinadas frutas frescas como plátano, aguacate, kiwi y otras frutas tropicales, y frutos secos como la castaña. Este fenómeno se conoce como síndrome látex-frutas y se explica por la reactividad cruzada de Hev b 6 y Hev b 11 con quitinasas alergénicas presentes en alimentos vegetales.

## 5. Diagnóstico

Como siempre en alergia, el diagnóstico más correcto depende de la anamnesis y se confirma con pruebas complementarias, pero éstas carecen de valor en ausencia de datos anamnésicos sugerentes.

## 5.1. Anamnesis

La sospecha de alergia al látex se produce cuando un paciente refiere manifestaciones clínicas cutáneas, respiratorias o combinadas, con el antecedente inmediato de exposición a utensilios de látex. En la anamnesis de antecedentes alergológicos es muy útil preguntar por tolerancia a guantes, preservativos y globos para detectar reacciones que por su levedad (urticaria local transitoria) hayan podido pasar desapercibidas.

Mención especial merecen las reacciones que sufren algunos pacientes alérgicos al látex en ciertos entornos sanitarios, como quirófanos, paritorios o salas de curas. Téngase en cuenta que el contacto de una mano enguantada en látex con una superficie sangrante (herida quirúrgica, mucosa vaginal o similar) puede equivaler a una inyección intravenosa de látex y desencadenar una anafilaxia con desaturación o hipotensión inmediatas o ambas.

## 5.2. Pruebas complementarias

- 1) La prueba de puntura cutánea (prick test) tiene una alta sensibilidad y especificidad cuando se emplean los extractos adecuados (12). La intradermorreacción con látex añade poca o ninguna sensibilidad y sin embargo produce respuestas irritativas que se traducen como falsos positivos.
- 2) La determinación de IgE específica frente a extracto completo de látex tiene una sensibilidad algo menor que la prueba de prick; a cambio tiene una alta especificidad (13). La sensibilidad del ImmunoCAP® a látex puede ser mejorada añadiendo Hev b 5 al extracto diagnóstico.
- 3) La posibilidad de determinar IgE frente a componentes alergénicos individuales ha puesto de manifiesto la existencia de varios fenotipos de sensibilización a látex, con significados clínicos muy diferentes (14)
  - a. Los pacientes alérgicos al latex sensibilizados en hospitales reconocen principalmente los alérgenos Hev b 5 y Hev b 6, dispensables en el aire, sugiriendo por tanto que la sensibilización se produce por vía inhalatoria además de por contacto.
  - b. Los pacientes pertenecientes al colectivo de multioperados-es-pina bífida, por el contrario son mayoritariamente sensibles al Hev b 1 y Hev b 5, por lo que su sensibilización ha sido mayoritariamente de contacto con superficies mucosas.

- c. En los pacientes que presentan reacciones con frutas y además están sensibilizados al látex, generalmente están implicados Hev b 6 y Hev b 11.
  - d. Los sujetos que están sensibilizados exclusivamente a Hev b 8 generalmente no tienen problemas con los utensilios de goma; sin embargo esta sensibilización puede estar señalando un problema relacionado con pólenes de gramíneas y síndromes de alergia oral con vegetales frescos. (15)
- 4) El test de exposición controlada a látex se realiza de una forma sencilla y sistemática en la práctica alergológica diaria cuando los estudios previos han sido negativos o poco sugerentes, y se pretende comprobar la tolerancia del paciente a un utensilio de goma. Para ello se realizan contactos cutáneo-mucosos progresivos, finalizando en la colocación de un guante completo que el paciente mantiene durante 20 minutos de manera ininterrumpida antes de dar por negativo el estudio. (Figura 5)

Figura 5: Secuencia en tres pasos de la exposición controlada a látex para comprobar su tolerancia: 1/ Test del dedil 2/ Test de exposición mucosa (aplicación de un dedil a la mucosa yugal) 3/Test de uso de guante completo





## 6. Tratamiento de la alergia al látex

Con los conocimientos actuales del problema, el tratamiento de la hipersensibilidad inmediata al látex debe ser enfocado desde el punto de vista de la prevención.

### 6.1. Prevención primaria

Se trata del conjunto de medidas que se pueden adoptar para que un colectivo en situación de riesgo no se sensibilice.

En el caso de los pacientes con espina bífida, ha sido demostrado que la incidencia de la sensibilización aumenta proporcionalmente con la precocidad de las cirugías en pacientes con espina bífida. La medida consistente en hacer cirugía libre de látex en estos niños desde el principio, ha dado buenos resultados (16)

El uso de látex en los hospitales españoles está en franca regresión. La eliminación total de guantes de látex es francamente difícil, entre otras razones porque los materiales alternativos (vinilo y neopreno) tienen mayor permeabilidad que el látex para pequeños virus y carecen de la manejabilidad de éste. Una medida que se ha mostrado altamente eficaz es la eliminación del polvo o en todo caso, el uso de guantes estériles empolvados con mínimo contenido proteico. En 1993 la Unión Europea dictó una normativa para la circulación de productos de uso sanitario, que afecta al etiquetado de los productos con respecto a su contenido en látex (Tabla 3).

Tabla 3. Directiva 93/42/CEE

**Para cualquier producto sanitario que contenga látex, el producto debe incluir**

- Indicación visible en el empaquetado primario, de que el artículo contiene látex natural
- Aviso de que el producto puede ocasionar reacciones alérgicas en personas sensibilizadas al látex

**Para cualquier producto sanitario, el etiquetado NO puede incluir**

- Términos que sugieran seguridad relativa como “baja alergenicidad” o “producto hipoalergénico”
- Ninguna indicación injustificada de la presencia de alérgenos

**Para cualquier guante médico, el etiquetado debe incluir**

- Indicación de si está libre de polvo o no

**Para cualquier guante médico, la documentación técnica debe incluir**

- Datos que justifiquen el término “libre de polvo”

**Para guantes estériles con polvo, el etiquetado debe incluir**

- Aviso de minimizar la exposición de los tejidos a los restos del polvo

## 6.2. Prevención secundaria

La presencia del látex es tan ubicua que resulta relativamente fácil encontrar población sensibilizada. La prevención secundaria pretende que los individuos sensibilizados no desarrollen los síntomas de la enfermedad.

Una medida eficaz pero de difícil aplicación consiste en la reubicación laboral de trabajadores sensibilizados. La eliminación de guantes empolvados es la medida que hasta el momento se ha mostrado más efectiva, y está directamente relacionada con la reducción masiva de la presencia de partículas de látex en el aire.

Mención especial merece el manejo del paciente alérgico al látex en el medio sanitario, particularmente en las áreas quirúrgicas. La disponibilidad de un Proceso Operativo Estandarizado (POE) involucrando a todos los actores, creando circuitos de actuaciones y definiendo los estándares para equipamientos libres de látex, minimiza los incidentes con pacientes previamente diagnosticados, o identificados a su llegada mediante una lista de verificación para riesgos genéricos.

### 6.3. Inmunoterapia con látex

En la actualidad existe en el mercado español un único extracto para inmunoterapia con látex de administración sublingual, cuyo contenido en alérgenos individuales no está especificado (17). Esto supone un grave inconveniente a la hora de prescribirlo a un paciente concreto, cuya enfermedad se basa en un perfil específico de sensibilización.

Con anterioridad se han realizado estudios con inmunoterapia subcutánea aunque no han llegado a comercializarse, entre otras razones por los efectos adversos que presentaron.

A día de hoy, con la incidencia de alergia al látex en regresión, y ante la expectativa de una regulación europea que endurezca la comercialización de productos alérgicos, no es de esperar que los fabricantes de extractos destinen cuantiosos recursos al desarrollo de nuevas vacunas adaptadas a los distintos fenotipos de la enfermedad.

## 7. Mensajes finales

- Las proteínas del látex sensibilizan ampliamente por su ubicuidad y frecuencia de uso.
- Las manifestaciones clínicas de la alergia a las proteínas del látex pueden ir desde cuadros banales como la urticaria aguda local, hasta cuadros potencialmente mortales como la anafilaxia.
- Debe sospecharse alergia al látex ante cualquier manifestación compatible con alergia, claramente relacionada con el uso de gomas.
- En estos casos es importante el estudio alergológico, incluyendo el fenotipado de la sensibilización.
- En todo paciente alérgico al látex debe investigarse la tolerancia a alimentos vegetales

- Debe prestarse especial atención a los grupos de riesgo
- La prevención, primaria o secundaria, son las mejores herramientas para el control de la alergia al látex.
- Hay que diferenciar claramente la hipersensibilidad inmediata a proteínas de látex, de la hipersensibilidad retardada por alergia a aditivos contenidos en los objetos de caucho.

## 8. Bibliografía

- 1) MALMIERCA, M. et al. (2014) , «Nuevos avances en la caracterización de látex elastoméricos», Revista de plásticos modernos 107, pp. 16-20
- 2) [www.allergome.org](http://www.allergome.org).
- 3) CHEN, Z. et al. (1997), «On the allergenicity of Hev b 1 among health care workers and patients with spina bifida allergic to natural rubber latex», J Allergy Clin Immunol 100, pp. 684-93.
- 4) SLATER, J.E. et al. (1996), «Identification, cloning, and sequence of a major allergen (Hev b 5) from natural rubber latex (Hevea brasiliensis)», J Biol Chem 11, pp. 25394-9.
- 5) BERNSTEIN, D.I. et al. (2003), «In vivo sensitization to purified Hevea brasiliensis proteins in health care workers sensitized to natural rubber latex», J Allergy Clin Immunol. 2003 Mar;111(3):610-6.
- 6) NIETO, A. et al. (2002), «Assessment of profilin as an allergen for latex-sensitized patients», Allergy. 2002 Sep;57(9):776-84.
- 7) SANZ, M.L. et al (2006), «Basophil Activation Test and specific IgE measurements using a panel of recombinant natural rubber latex allergens to determine the latex allergen sensitization profile in children», Pediatr Allergy Immunol 17, pp.148-156
- 8) [www.allergen.org](http://www.allergen.org)
- 9) BLANCO, C. et al (2007), «Reacciones de hipersensibilidad al látex del árbol del caucho», En: Tratado de Alergología. Eds: Peláez A, Dávila I. Ergon. Madrid. pp. 1657-1680.
- 10) GARABRANT, D.H., SCHWEITZER, S. (2002), «Epidemiology of latex sensitization and allergies in health care workers», J Allergy Clin Immunol 110, pp. 582-95
- 11) CARRILLO, T. et al. (2002), et al , «Epidemiología y factores de riesgo de la alergia al latex», En: Alergia al Latex. Blanco C, Quirce S. (editores). MRA. Barcelona
- 12) TURJANMAA, K. et al. (1998), «Comparison of diagnostic methods in latex surgical glove contact urticaria», Contact Dermatitis 19, pp. 241-247.

- 13) BLANCO, C. et al. (1998), «Comparison of skin-prick test and serum IgE determination for the diagnosis of latex allergy», *Clin Exp Allergy* 28, pp. 971-6
- 14) PEIXINHO, C. et al, (2008), «Latex allergy: new insights to explain different sensitization profiles in different risk groups», *Br J Dermatol* 159, pp. 132-136.
- 15) BARBER, D. et al (2008), «Understanding patient sensitization profiles in complex pollen areas: a molecular epidemiologic study», *Allergy* 63,pp.1550-8
- 16) NIETO, A. et al. (2002), «Efficacy of latex avoidance for primary prevention of latex sensitization in children with spina bifida», *J Pediatr* 140, pp. 370-372.
- 17) <http://www.vacunasalergia.es/frontend/isea/vademecum.php>.





# Capítulo 9. Alergia a fármacos: generalidades del diagnóstico y el tratamiento

**Joaquín Quiralte Enríquez, María del Robledo Ávila Castellano.**  
Sección de Alergología. Hospital Universitario Virgen del Rocío.  
Sevilla.





## 1. Introducción

Las reacciones alérgicas a fármacos (RAF) son el segundo motivo de consulta de una consulta de alergia en España, después de la rinitis alérgica.

Los fármacos que con mayor frecuencia producen reacciones alérgicas son los antibióticos betalactámicos (penicilinas y cefalosporinas) y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

## 2. Manifestaciones clínicas de las RAF

Desde el punto de vista clínico, es muy útil clasificar las reacciones desde un punto de vista cronológico, basándonos en el tiempo transcurrido entre la administración del fármaco y la aparición de la sintomatología.

Las reacciones inmediatas son aquellas que aparecen en los 60 primeros minutos después de la administración del fármaco. Estas reacciones suelen requerir la presencia de anticuerpos específicos frente al fármaco, que interactúan con las moléculas situadas en la superficie del mastocito y el basófilo, produce la activación de las células y la liberación de mediadores que determinan la aparición de la sintomatología. La urticaria es la manifestación más frecuente de RAF inmediata en más de  $\frac{3}{4}$  parte de casos, seguido de la anafilaxia (en el 10 %) y el asma bronquial (5 %). Este tipo de reacciones inmediatas pueden estar mediadas por células B.

Las reacciones no inmediatas (con un intervalo de latencia superior a 1 h) se caracterizan por un espectro clínico es más amplio, aunque la piel está afectada en más del 90 % de los casos, e incluyen desde exantemas maculopapulosos hasta cuadros graves y potencialmente fatales, como el síndrome DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), síndrome de Steven-Johnson, la necrosis epidérmica tóxica, la pustulosis exantemática aguda y otras reacciones órgano-específicas (Tabla 1). Este tipo de reacciones suele estar mediado por linfocitos T.

Tabla 1. Signos o síntomas que sugieren una reacción adversa a fármacos grave

- Afectación mucosa
- Lesiones ampollosas
- Angioedema orofaríngeo/lingual/laríngeo
- Signo de Nikolsky (despegamiento de la capa externa de la epidermis de la capa basal tras presionar la piel).
- Púrpura
- Adenopatías
- Fiebre
- Hipotensión sistólica
- Exacerbación asmática
- Afectación órgano específica: hepatitis, nefritis, artritis, ..
- Afectación hematológica: eosinofilia, anemia, .....

### 3. Diagnóstico de la RAF

El diagnóstico de la alergia a fármacos se realiza en 3 pasos diferenciados (GARCIA MC et al, 2007, ROMANO A et al 2011): 1) la **evaluación** del paciente: a través de la historia clínica; 2) la **tecnificación**: en donde se evalúa la posibilidad de utilizar algunos de los métodos *in vitro* e *in vivo*, que permitan obtener evidencias que involucren al fármaco sospechoso de la reacción; y por último, y sólo en ciertos casos, 3) la fase de **exposición controlada** con el fármaco sospechoso intentando determinar una reacción controlada o bien, con otros fármacos alternativos con los que pretendemos demostrar la tolerancia y ofrecer al paciente una alternativa real y eficaz (Figura 1).

#### 3.1. Paso 1: la historia clínica

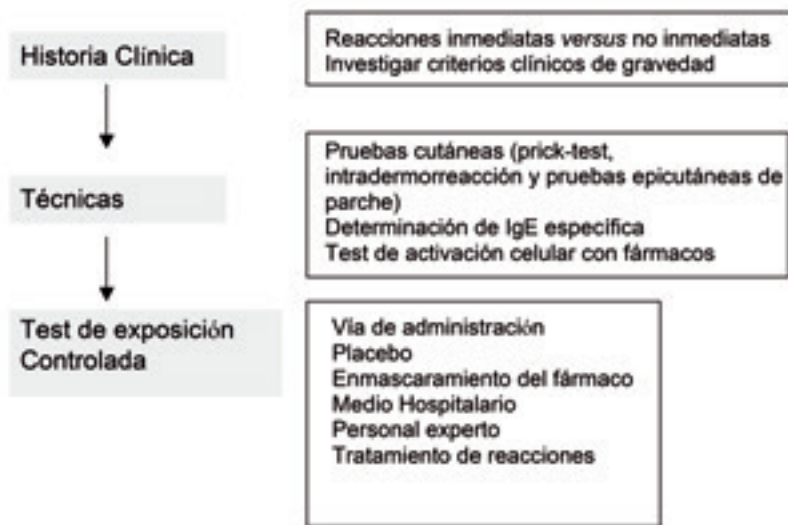
La historia clínica debe ser minuciosa y detallada y es fundamental en la valoración diagnóstica de la alergia a fármacos (Tabla 2).

#### 3.2. Paso 2: las técnicas diagnósticas

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, podemos recomendar 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, una biopsia cutánea.

Figura 1: Evaluación alérgológica de una reacción alérgica a fármacos



- Los síntomas y/o signos existentes de tipo alérgico
- La detección de síntomas/signos que sugieren gravedad clínica
- La relación temporal entre el fármaco y el desarrollo de la reacción
- Las reacciones previas a este fármacos, a otros de su grupo o a otros no relacionados
- La evolución de la reacción y el tratamiento requerido para su resolución
- Necesidad de la reintroducción del fármaco sospechoso
- Necesidad de introducir otros tratamientos alternativos
- Consentimiento informado para realizar cualquier técnica diagnóstica o terapéutica

Tabla 2. ¿Qué debemos preguntar siempre en una reacción a fármacos?

En esta fase, y especialmente en la reacciones inmediatas, tiene especial interés alergológico la medición de triptasa sérica, que identifica la participación de la células mastocitarias en la reacción, y por tanto, tener una alta sospecha de un posible mecanismo inmunológico mediado por IgE. Las muestras deben obtenerse entre los 15 minutos y 3 horas siguientes al desarrollo de la reacción. Se consideran valores elevados por encima de 11.4  $\mu\text{g/L}$ .

Habitualmente, el estudio lo comenzamos 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 sospechoso.

### 3.2.1. Pruebas cutáneas

Su fundamento se basa en poner en contacto el fármaco sospechoso del desarrollo de la reacción con la piel del paciente. En cierto modo, se trata de un test de exposición tópico y controlado del fármaco en la piel del pacien-

te, y que nos sirve para evaluar inicialmente muchos tipos de reacciones. Por este motivo, estos test cutáneos no están exentos de riesgo y deben ser realizados siempre por un alergólogo experimentado y en las condiciones necesarias para atender cualquier reacción que potencialmente pudiera ocurrir.

Hay 2 grupos distintos de pruebas cutáneas: 1) las pruebas cutáneas de lectura inmediata (que son pruebas intracutáneas por punción) como: el prick-test e intradermorreacción, y que evalúan las reacciones de tipo inmediato; y 2) las pruebas epicutáneas de parche (que se aplican por contacto en la superficie de la piel íntegra), y que permiten evaluar reacciones de tipo no inmediato (Tabla 3).

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.

Tabla 3. Las pruebas cutáneas en la alergia a fármacos

Pruebas cutáneas	Tipo de exposición tópica	Tipo de reacción alérgica	Algunos ejemplos
Prick-test/intradermorreacción	Punción	Inmediata	Antibióticos betalactámicos Quinolonas Pirazolonas Miorrelajantes Omeprazol Látex
Test epicutáneos de parche	Contacto	No inmediata	Antibióticos betalactámicos Fenitoína Fenilefrina Heparinas de bajo peso molecular Glucocorticoides

### 3.2.2. Determinación de IgE específica en suero

La determinación de IgE específica frente a fármacos está limitada a un grupo muy pequeño de fármacos en los que tenemos un conocimiento más profundo de los determinantes alérgicos 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 (toxoi-

de tetánico, protamina, insulina y látex). En general presenta una sensibilidad muy reducida con una elevada especificidad.

### 3.3. Paso 3: el test de exposición controlada

Los procedimientos diagnósticos sólo están protocolizados para un grupo muy reducido de fármacos. En un número elevado de casos, tendremos que recurrir al test de exposición controlada con dosis progresivas del fármaco sospechoso de inducir la reacción para demostrar o excluir su relación causal. A pesar de la evidente limitación de esta prueba y el posible riesgo para el enfermo que supone, las pruebas de exposición controlada se consideran el patrón-oro para establecer o excluir el diagnóstico de RAF. En todo caso, debemos de obtener el consentimiento del paciente, tras la explicación detallada del procedimiento diagnóstico, de sus fines terapéuticos concretos y de los posibles riesgos de su realización.

Los test de exposición controlada pueden clasificarse de acuerdo a: 1) 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 enfermo no sabe que le estamos administrando, pero el médico lo conoce en todo momento) y doble ciego (en el que ni el médico ni el paciente conocen como se desarrolla la administración del fármaco; o bien puede ser por vía oral, parenteral (intramuscular, intravenosa o subcutánea) o inhalatoria (por vía nasal o bronquial) (SNYDER B, 2010).

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 una historia no sugestiva (o parcialmente sugestiva); 2) como pruebas de tolerancia frente a fármacos puede constituir una alternativa terapéutica eficaz en estos pacientes; y 3) para excluir casos de reactividad entre fármacos del mismo grupo: como por ejemplo, demostrar la tolerancia a una cefalosporina o un carbapenem en un paciente con alergia a amoxicilina (ROMANO A et al, 2011).

En todo caso, la existencia de una reacción grave inmediata o no inmediata contraindica de forma absoluta la readministración del fármaco con fines diagnósticos. La gestación y el uso de betabloqueantes contraindican de forma efectiva la realización de una prueba de exposición controlada.

## 4. Tratamiento de la RAF

Una vez confirmada el diagnóstico de alergia a un determinado fármaco, se prohibirá su utilización, así como aquellos fármaco que puedan compartir con el algún grado de reactividad (por ejemplo, prohibir todos los antibióticos betalactámicos en una paciente alérgico a la penicilina V).

En este caso, el alergólogo deberá proponer alternativas eficaces a través del test de exposición controlada, demostrando previamente la tolerancia a esos medicamentos (por ejemplo, los COXIB y el paracetamol en un intolerante a aspirina).

En el caso de que la medicación sea esencial en el tratamiento y no existan alternativas eficaces (como por ejemplo, la antiagregación en un intolerante a aspirina), podría plantearse la posibilidad de una desensibilización. La desensibilización implica la administración de dosis gradualmente crecientes del fármaco, generalmente desde dosis muy pequeñas, en el curso de horas o días hasta alcanzar la dosis terapéutica propuesta. Son procedimientos terapéuticos con un elevado riesgo que sólo deben realizarse en medio hospitalario y por personal altamente experto.



## 5. Bibliografía

1. GARCÍA MC, SANZ ML, LOBERA T, GRACIA MT, QUIRALTE J. (2007), «Diagnóstico de la alergia a fármacos», en Peláez A, Dávila I, (eds.), Tratado de Alergología, Tomo II, Madrid, Ergon 2007, pp. 1349-67.
2. ROMANO A, TORRES MJ, CASTELLS M, SANZ ML, BLANCA M, (2011), «Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions», J Allergy Clin Immunol 127, pp 67-73
3. SCHNYDER B, (2010), «Approach to the patient with drug allergy», Med Clin N Am 94, pp 665-679.

## Anexo 1. Criterios de derivación de pacientes con reacciones adversas a medicamentos

Una 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 (Tabla 4). Las reacciones previsibles (tipo A), se producen por efecto farmacológico, directo o indirecto, del medicamento implicado. Los tipos de reacciones tipo A son:

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

Tabla 4. Tipos de reacciones adversas a medicamentos

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

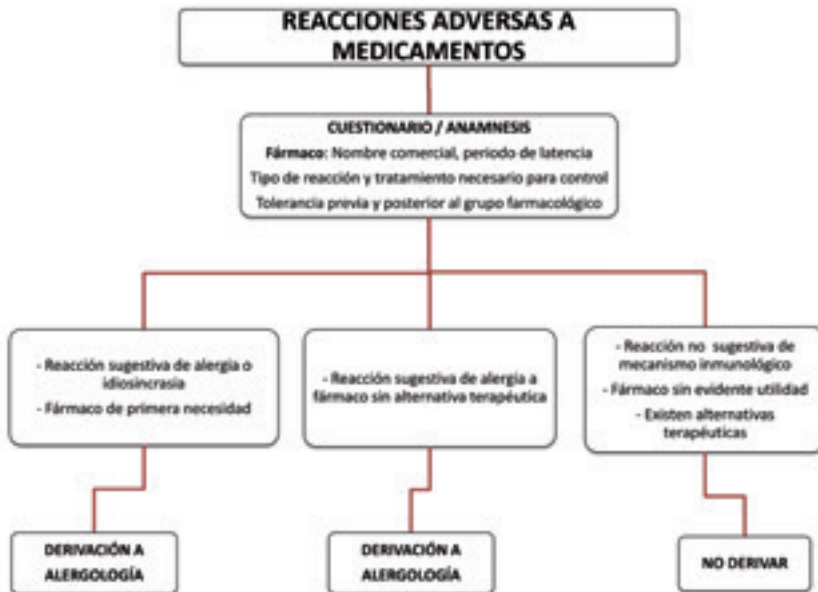
Las reacciones imprevisibles (tipo B), son reacciones no relacionadas con el mecanismo farmacológico. Las Reacciones Alérgicas a Medicamentos (5-10% de las reacciones adversas a fármacos): por mecanismo inmunológico demostrable, y que cumplen los siguientes criterios clínicos:

- 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 2).

Figura 2. Protocolo de derivación a alergología de reacciones adversas a fármacos. RECOMENDACIONES DE CONTINUIDAD ASISTENCIAL EN PATOLOGÍA ALERGOLÓGICA. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía







# Capítulo 10.

## Alergia a fármacos: Peculiaridades según el fármaco implicado

**Joaquín Quiralte Enríquez, María del Robledo Ávila Castellano.**  
Sección de Alergología. Hospital Universitario Virgen del Rocío.  
Sevilla.



## 1. Introducción/Definición

Las reacciones alérgicas a fármacos (RAF) pueden ser definidas como aquellas reacciones patológicas producidas por un mecanismo inmunológico y desencadenadas específicamente por la toma de un medicamento. Suponen el 10% de todas las reacciones adversas inducidas por fármacos y son responsables de una importante morbilidad y mortalidad hospitalarias. .

Los fármacos implicados más frecuentemente son los antibióticos, en especial los betalactámicos (en la mitad de los casos), en segundo lugar los analgésicos/antiinflamatorios y finalmente una miscelánea con otros antibióticos, agentes anestésicos, látex y anticomiciales, que se tratan de forma más resumida en el anexo 1 de este capítulo.

## 2. Las reacciones inmediatas a antibióticos betalactámicos

Un 10-20% de los pacientes hospitalizados manifiestan ser alérgicos a fármacos, especialmente a la penicilina. Sin embargo, la prevalencia publicada de reacciones anafilácticas a penicilina apenas oscila entre el 0,004 y 0,015% de pacientes. La amoxicilina se considera actualmente la causa más frecuente de anafilaxia entre los betalactámicos. Con seguridad, este exceso de sujetos alérgicos a la penicilina que posteriormente no se confirman en estudios diferidos, es uno de los factores más relevantes en el manejo ineficiente de antibióticos a nivel hospitalario, por la necesidad de emplear otros antibióticos alternativos más costosos y menos efectivos.

Tras la historia clínica, se realizarán las pruebas cutáneas de lectura inmediata (prick test e intradermorreacción) que constituyen la técnica de elección para el diagnóstico de la alergia a antibióticos betalactámicos mediada por IgE. En este caso, se dispone de preparados estandarizados de referencia como son el determinante bencilpeniciloil polilisina (BPO-PPL) y la mezcla de determinantes menores [(minor determinant mixture (MDM)] para realizar dichas pruebas. En ciertos casos, especialmente en las cefalosporinas, es posible usar el fármaco completo ante la ausencia de determinantes estandarizados.

La historia clínica y los resultados de las pruebas cutáneas determinarán la necesidad o no de un test de exposición controlada con alguno de los



betalactámicos disponibles en la actualidad. Deben realizarse tras consentimiento informado del paciente y en ambiente hospitalario, dado el riesgo potencial de las mismas.

### 3. Las reactividad clínica entre los diferentes antibióticos betalactámicos

El grupo de los antibióticos betalactámicos está constituido por las penicilinas, las cefalosporinas y los carbapenems. Los monobactámicos no parecen tener reactividad cruzada con penicilinas. Sin embargo, la ceftazidima tiene una cadena lateral idéntica a la del aztreonam, y se ha demostrado la reactividad entre ambos antibióticos, por lo que debería ser evitado en este subgrupo específico de alérgicos a esta cefalosporina.

La estructura común en todos ellos es el anillo betalactámico. El test cutáneo con el determinante BPO-PPL (o determinante mayor) pretende demostrar o descartar la existencia de IgE específica frente a este anillo betalactámico. De tal forma, que una prueba cutánea positiva frente a este determinante contraindicaría el uso de cualquier antibiótico betalactámico.

Sin embargo, entre los determinantes menores existe una variedad de conjugados, entre los que se incluyen la bencilpenicilina sódica, el ácido bencilpeniciloico y el bencilpeniciloato sódico. Estos determinantes menores, son los responsables de la mayoría de estas reacciones, especialmente aquellas de mayor gravedad. Una prueba cutánea positiva de lectura inmediata frente a esta mezcla de determinantes contraindicaría el uso de cualquier antibiótico betalactámico.

Las cadenas laterales con estructura acilamino de las penicilinas semisintéticas (como por ejemplo, la amoxicilina), pueden actuar como determinantes alérgicos independientes del anillo betalactámico en un grupo importante de pacientes. La existencia de una prueba positiva de lectura inmediata a amoxicilina asociada a una prueba cutánea negativa a BPO-PPL y MDM supondría la existencia de una alergia selectiva a esta cadena lateral, y con seguridad, la tolerancia a otros betalactámicos durante el test de exposición controlada (como por ejemplo, con penicilina V o cefalosporinas).

En general, y exclusivamente en el modelo clínico de las reacciones inmediatas, las pruebas cutáneas con betalactámicos tienen un alto valor pre-

dictivo negativo del 99 %. Es decir, un paciente con un test negativo a un antibiótico betalactámico (o en su caso, a los determinantes mayor y menores aislados) tiene un 1 % de probabilidad de tener una reacción alérgica inmediata tras la administración de un antibiótico betalactámico (PICHICHERO ME y ZAGURSKY R, 2014). Por tanto, tras la realización e interpretación de los test cutáneos sería posible establecer una serie de decisiones clínicas, exclusivamente en aquellos pacientes presentan una historia clínica compatible con una reacción inmediata, y que podría resumirse en:

### 3.1. Pruebas cutáneas negativas de lectura inmediata a BPO-PPL, MDM, penicilina G, y amoxicilina u otro betalactámico (como cefalosporinas y carbapenems)

Se procedería a la realización de un test de exposición controlada frente a algunos de los betalactámicos disponibles.

### 3.2. Pruebas cutáneas positivas de lectura inmediata a al menos una de las siguientes: BPO-PPL, MDM y/o penicilina G

Se contraindicaría la administración de cualquier antibiótico betalactámico en este paciente. En el caso que la administración de un antibiótico betalactámico sea indispensable en el manejo clínico se procedería a la desensibilización con ese betalactámico específico.

### 3.3. Pruebas cutáneas negativas de lectura inmediata a BPO-PPL, MDM y penicilina G, pero positivas a amoxicilina

Se contraindicaría en este paciente el uso de penicilinas semisintéticas (amoxicilina, ampicilina, ...) o de aquellos otros betalactámicos que contengan una cadena lateral idéntica a ellos, como es el caso de la amoxicilina y el cefadroxilo y la ampicilina con el cefaclor. En el caso que la administración de un antibiótico betalactámico sea indispensable en el manejo clínico del paciente se procedería a la realización de un test de exposición controlada usando el betalactámico sugerido por el facultativo consultor.

### 3.4. Pruebas cutáneas negativas de lectura inmediata a BPO-PPL, MDM, penicilina G, y amoxicilina, pero positivas a cefalosporinas

Se contraindicaría en este paciente el uso de las cefalosporinas implicadas. En el caso que la readministración de un antibiótico betalactámico sea indispensable en el manejo clínico se procedería a la realización de un test de exposición controlada usando el betalactámico sugerido por el facultativo consultor.

En general, se observa menor reactividad cruzada entre la bencilpenicilina y las cefalosporinas de segunda (cefaclor), tercera generación (cefotaxima) y siguientes, que con las de primera generación (cefalexina).. Por todo ello la recomendación actual es permitir la administración de cefalosporinas de segunda, tercera o cuarta generación, incluso en pacientes con alergia a penicilina constatada no grave, y siempre tras la realización de las pruebas cutáneas y mediante la realización de un test de exposición controlada con la cefalosporina sugerida por el facultativo consultor.

Los carbapenems deberían ser considerados potencialmente reactivos con penicilinas y cefalosporinas. Se valoraría la reintroducción de estos fármacos tras la realización de las pruebas cutáneas con los determinantes mayores/menores y los carbapenemes (ertapenem, imipenem, meropenem).

## 4. La hipersensibilidad a fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

La hipersensibilidad a AINE (HA) es un grupo de enfermedades que se pueden diferenciar desde 3 puntos de vista, como son: I) el síndrome clínico asociado a la reacción, II) el patrón de reactividad entre AINE, y III) la coexistencia con otras enfermedades concomitantes (como el asma y la rinosinusitis crónica con o sin poliposis nasosinusal, de una parte y, de otra, la urticaria crónica). En general, esta aproximación diagnóstica, nos determina unos grupos de pacientes muy diferenciados, como son: en primer lugar, aquellos que presentan reactividad clínica entre los diferentes AINE *versus* aquellos que desarrollan una reacción exclusivamente a un AINE específico y en segundo lugar, aquellos en los que existe una enfermedad

concomitante muy definida desde el punto de vista clínico y biológico (KOWALSKI ML et al, 2013). La exposición a estos fármacos exacerba la enfermedad, determinando una reacción clínicamente aparente. Sin embargo, la retirada de los AINE no determina una modificación notable de la historia natural de la enfermedad, que a menudo debe seguir tratándose a pesar de la evitación de los AINE.

## 4.1. Los fenotipos clínicos en la HA

### 4.1.1. La enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA)

La EREA es un fenotipo de HA. Se caracteriza por la existencia de una tríada sindrómica específica como: la rinosinusitis crónica con poliposis nasosinusal y el asma bronquial; que se exacerban clínicamente (habitualmente como una reacción nasoocular y/o una crisis asmática) tras la exposición diagnóstica o terapéutica con un AINE.

Tabla 1. Clasificación de algunos AINEs según la capacidad de inhibición de la cicloxigenasa 1 y 2

Potentes inhibidores de la COX1-COX2	Débiles inhibidores de la COX-1/COX-2	Inhibidores no discriminativos de la COX-2	Inhibidores altamente selectivos de COX-2
AAS	Paracetamol	<u>Meloxicam</u>	<u>Etoricoxib</u>
<u>Diclofenac</u>	<u>Nabumetona</u>		<u>Celecoxib</u>
Ibuprofeno			<u>Parecoxib</u>
Metamizol			

AAS: Ácido acetilsalicílico.

Las reacciones respiratorias por AINE pueden aparecer en cualquier momento del curso de la enfermedad, o ser el inicio de ella. La evitación del AINE no asegura que la inflamación de las mucosas respiratorias desaparezca. Habitualmente, el asma y la poliposis siguen su curso, progresando y persistiendo para toda la vida.

El cuadro clínico de la reacción a AINE de tipo respiratorio se caracteriza por la aparición de rubefacción facial localizada o generalizada, acompañada de congestión ocular o nasal, e hidrorrea, que a su vez se asocia al desarrollo de una crisis asmática, entre 30 minutos y 4 horas después de la administración del fármaco.

Característicamente, el paciente con EREA presenta reactividad múltiple entre los diferentes AINE, especialmente aquellos que son potentes inhibidores de la isoforma 1 de la ciclooxigenasa -COX-1 (Tabla 1).

#### *4.1.2. Urticaria/angioedema inducida por AINE*

Es el fenotipo clínico más prevalente en el grupo de pacientes adultos con reacciones a AINE. Se pueden definir 2 grupos de pacientes clínicamente diferenciados: el primero, en el que los AINE pueden causar episodios agudos de urticaria/angioedema y, el segundo, en el que los AINE pueden agravar/exacerbar una urticaria crónica subyacente. En algunos casos, la forma aguda puede preceder en ciertos individuos susceptibles el desarrollo de una urticaria crónica; y hasta un 30 % de pacientes con urticaria crónica presentan exacerbaciones de su enfermedad tras el uso de AINE y existe una correlación positiva en la actividad clínica de la enfermedad de base. Presenta un patrón de reactividad múltiple entre AINE.

#### *4.1.3. El angioedema periorbitario bilateral o forma infantojuvenil*

Este tipo de reacción suele afectar a pacientes jóvenes, con un comienzo en la primera década de la vida en más del 80% de los casos y, sobre todo, porque en la totalidad de los casos se detecta una alergia respiratoria asociada, mayoritariamente causada por ácaros, lo que sugiere una estrecha con la EREA, con la que comparten no sólo la enfermedad concomitante, sino también el patrón de reactividad múltiple (QUIRALTE J, et al 2014).

#### *4.1.4. Las reacciones de tipo selectivo*

Existe un fenotipo de paciente que experimentan reacciones inmediatas de tipo urticarial o anafiláctico tras la administración de un AINE específico. Hasta un 15 % de pacientes con urticaria inducida por AINE presenta un patrón selectivo de sensibilidad a AINE, con un predominio de ciertos grupos de AINE, como son los derivados del grupo pirazol o aril-propionico. Un patrón selectivo implica la tolerancia al resto de AINE no implicados en la reacción clínica.

Las reacciones inmediatas de tipo sistémico presentan rasgos clínicos y biológicos compatibles con un posible mecanismo inmunológico: son cuadros generalmente anafilácticos, selectivos y que, en ciertas ocasiones, se pueden asociar con pruebas cutáneas positivas de lectura inmediata.

## 4.2. La actitud terapéutica depende del fenotipo clínico

### 4.2.1. *Los fenotipos con reactividad entre AINEs: las reacciones respiratorias y cutáneas*

Los pacientes con fenotipos con reactividad múltiple entre AINE presentan exacerbaciones clínicamente evidentes de su enfermedad concomitante durante la exposición diagnóstica o terapéutica con AINE.

El tratamiento comprende, por una parte, el tratamiento medico-quirúrgico de las enfermedades concomitantes (control de la rinitis, asma y de la urticaria crónica, abordaje integral de la poliposis nasosinusal, etc) y, por otra parte, la evitación de AINES, la introducción de alternativas terapéuticas eficaces y la desensibilización en casos seleccionados.

En general, las reacciones aparecen de forma sistemática tras la administración de una dosis terapéutica de cualquier AINE que sea un potente inhibidor de la COX-1. Con otros AINE, con rangos más débiles de potencia de inhibición de la COX-1 o un perfil de selectividad en la inhibición respecto a la isoforma COX-2 (Tabla 1), el comportamiento de la reactividad, es radicalmente diferente, y su conocimiento es esencial en el diseño de las futuras terapias que pueden emplear estos pacientes.

El paracetamol es tolerado por prácticamente la totalidad de los intolerantes respiratorios y cutáneos a dosis de 500 mg. Sin embargo, presenta un comportamiento dosis-dependiente en su capacidad de determinar una exacerbación clínica tras su administración hasta en la  $\frac{1}{4}$  parte de pacientes con EREA.

El meloxicam inhibe preferencialmente la COX-2 a dosis bajas (7.5 mg); pero, inhibe también la COX-1 de forma dosis dependiente a dosis de 15 mg, con un comportamiento clínico (por ejemplo, en cuanto a la inducción de crisis de asma) similar al observado con el paracetamol.

Desde su introducción en el mercado farmacéutico, se han realizado diversos estudios controlados que han demostrado que los COXIB a dosis terapéuticas no tienen reactividad clínica en el modelo clínico de las reacciones

de tipo respiratorio o cutáneo y constituyen una alternativa terapéutica en la práctica totalidad de pacientes con EREA o con urticaria crónica asociada.

#### *4.2.2. Los fenotipos selectivos: la anafilaxia por AINE*

Los pacientes con anafilaxia por AINE son sujetos aparentemente sanos y toman con impunidad cualquier otro AINE que no esté químicamente relacionado con el que produjo la reacción. Con los conocimientos actuales, un test de exposición controlada negativa con alguno de estos AINEs implicaría la introducción de éstos con seguridad en este tipo de pacientes.

## 5. Bibliografía

- 1) PICHICHERO ME, ZAGURSKY R, (2014), « Penicillin and cephalosporin allergy », *Ann Allergy Asthma Immunol* 112, pp. 404-412.
- 2) KOWALSKI ML, ASERO R, BAVBEK S, BLANCA M, BLANCA-LÓPEZ N et al. (2013), « Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs » , *European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 68, pp. 1219- 32.
- 3) QUIRALTE J, AVILA-CASTELLANO R, CIMBOLLEK S, (2014) « A phenotype-based classification of NSAIDs hypersensitivity: new patients, new challenges », *Allergy* 69, pp. 814-5.



## Anexo 1

### **Peculiaridades clínicas en alergia a antibióticos no-betalactámicos, agentes anestésicos, látex y anticomiciales.**

#### **Quinolonas**

Las reacciones alérgicas a quinolonas están en aumento, especialmente aquellas relacionadas con el moxifloxacino. En general, los pacientes que desarrollan una reacción a una quinolona, suelen debutar con una reacción de tipo inmediato (urticaria, anafilaxia) y suelen reaccionar con otras quinolonas. Retirar todas las quinolonas hasta realizar un estudio alergológico, es la medida inicial que se debe tomar en este tipo de pacientes. Un dato muy interesante que denos conocer, es que los pacientes con hipersensibilidad a la betalactámicos presenta un riesgo mayor de desarrollar una reacción de hipersensibilidad a quinolonas.

#### **Macrólidos**

El aumento de su uso ha determinado que comencemos a ver una mayor tasa de reacciones. En general, los macrólidos puede ser clasificados según el número de carbonos que presenta la moléculas: 14 átomos de C (eritromicina, roxitromicina y claritromicina); 15 átomos de C (azitromicina) y 16 átomos de C (josamicina y espiramicina).

En la mayoría de los casos, ante una reacción adversa con un macrólidos, proponemos al paciente realizar un test de exposición controlada con otro macrólido no perteneciente a su grupo. En mi experiencia, la azitromicina es el macrólido mejor tolerado

#### **Sulfamidas**

En los pacientes con infección por VIH, las reacciones cutáneas de tipo tóxico-metabólico inducidas por sulfamidas son las más frecuentes. En los pacientes no VIH, posiblemente las reacciones más frecuentes son el exantema fijo medicamentoso (aparición de lesiones eritematosas localizadas siempre en la misma región y asociadas, en el caso de los hombres, con lesiones en la región genital).

#### **Vancomicina**

La reacción más típica asociada a este fármaco es el síndrome del hombre rojo. Se caracteriza por un eritema generalizado asociado a la rápida in-

fusión del fármaco. Una modificación de la velocidad de infusión inferior a un 1 mL/min permite la reintroducción del fármaco con seguridad.

### **Reacciones a la anestesia general**

Los principales agentes implicados en las reacciones perianestésicas con los relajantes musculares (en más de un 50 % de los casos), el látex (en un 20 % de casos) y otros agentes más heterogéneos como son los agentes inductores (propofol, fentanilo), antibióticos, hemoderivados, etc.

En este grupo de fármacos, los test cutáneos (prick-test e intradermorreacción) constituyen el método diagnóstico de elección para evaluar una reacción clínica a cualquiera de estos agentes. Una respuesta cutánea positiva implica la retirada del fármaco.

### **Anestésicos locales**

Las reacciones alérgicas a anestésicos locales son muy raras. En general, la mayoría de las reacciones adversas son de tipo cardiovascular: bien se deben a la epinefrina que determina taquicardia, o bien al cuadro vagal asociado a la inyección intragingival o a la dosificación del fármaco.

En general, ante una reacción adversa a anestésicos locales tipo amida (lidocaína, mepivacaína, bupivacaína), se realizan test cutáneos (que habitualmente son negativos) y se procede a realizar un test de exposición con un anestésico local no implicado en la reacción histórica.

### **Anticomiciales**

Este grupo de fármacos (difenilhidantoína, carbamacepina, lamotrigina...) pueden presentar reacciones de tipo tardía muy graves del tipo síndrome DRESS o necrosis epidérmica tóxica en sujetos susceptibles. En muchos casos, el ácido valproico puede ser una alternativa eficaz en este grupo de pacientes.





# Capítulo 11. Generalidades del diagnóstico y tratamiento de la alergia alimentaria

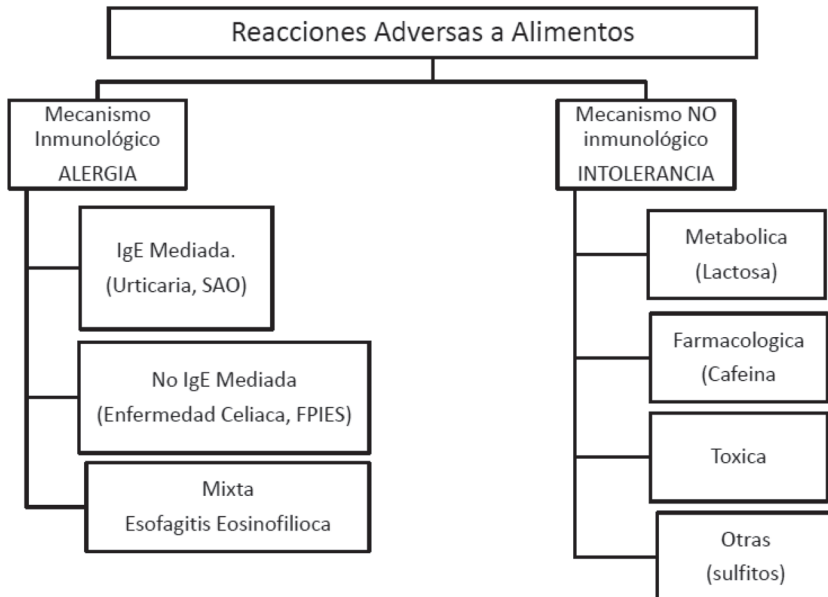
**J. Fernando Florido López, M<sup>a</sup> José Rojas Vílchez.**  
UGC Enfermedades Infecciosas y Alérgicas. Complejo Hospitalario  
Universitario de Granada



## 1. Introducción

Al igual que sucede con muchas patologías alérgicas, la alergia a alimentos esta aumentando en los últimos años pudiendo afectar hasta el 8% de la población general aunque con mayor frecuencia en niños que en adultos. El hecho de que conceptualmente la alergia a alimentos no haya sido separada, del conjunto de Reacciones Adversas a Alimentos en algunas clasificaciones, hace que la prevalencia exacta sea difícil de establecer. Reacciones Adversas a Alimentos (RRAA) serían todas aquellas reacciones clínicas anormales por la ingestión, contacto o inhalación de un alimento o aditivo alimentario. En cambio, la alergia a alimentos seria un subgrupo de estas RRAA, en las que “se ha demostrado un mecanismo inmunológico” (1,2); abarcando tanto las RRAA mediadas por la inmunoglobulina E (IgE), no mediadas por la IgE (mediadas por células) o ambas (mecanismo mixto). No obstante, esta definición puede ser problemática, toda vez que otras reacciones no alérgicas, como las de intolerancia a alimentos que incluyen mecanismos metabólicos, tóxicos, farmacológicos o no definidos son frecuentemente confundidas como alergia a alimentos (Figura 1).

Figura 1. Clasificación Reacciones Adversas a alimentos modificada de Boyce et al. J. Allergy Clin Inmunol. 2010



Definiciones que han sido tema de debate de grupos de interés y, desarrollo de guías para el manejo de la alergia a alimentos como el Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas (NIAID) (3) o más recientemente la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI) (4).

La alergia a alimentos es el resultado de un fallo en la tolerancia inmunológica, y resulta de la interacción de múltiples factores como la edad, la carga genética del individuo, el estado de la barrera mucosa intestinal (alteraciones en la permeabilidad) y el tipo, cantidad y forma de presentación del alimento (o alérgeno alimentario) sin olvidar los hábitos alimenticios de cada cultura o sociedad. Los alérgenos alimentarios o componentes específicos de los alimentos capaces de producir sensibilización y sintomatología, mediadas por un mecanismo en el que participa la IgE, poseen ciertas características comunes: proteínas o glicoproteínas de bajo PM (generalmente < 70 kDa) y solubles en agua, resistentes a la desnaturalización por calor o a la degradación por proteasas o acidificación.

## 2. Epidemiología de la alergia a alimentos

Un estudio del Centro para el control y prevención de la enfermedad de EEUU publicado en 2013, concluyó que entre los niños y adolescentes de 3 a 17 años la prevalencia de alergia a alimentos había aumentado de 3,4% entre los años 1997-1999 al 5,1% en el periodo 2009-2011 (5).

En Europa, uno de los mayores esfuerzos realizados ha sido el Proyecto Europrevall, en el que participaron un gran número de investigadores, y organizaciones representando a la mayoría de Países Europeos, y en el que se estudió la prevalencia y gravedad de la alergia a 24 alimentos, y los niveles umbrales de 7 alimentos (leche, huevo, pescado, gamba, avellana, cacahuete y apio). Datos referidos a nuestro entorno, países del área mediterránea, señalan una prevalencia entre el 5 y 8% de la población infantil y el 3% de los adultos. En la población infantil los principales alimentos son huevo, leche y pescado, mientras que en los adultos son las frutas y los frutos secos.

Varios son los factores que han sido implicados por jugar un papel importante en el desarrollo de la Alergia a Alimentos: déficit de vitamina D, calendario seguido para la introducción de alimentos, importancia de la teoría de la higiene, etc. (Tabla I)

**Tabla 1. Factores de riesgo en alergia a alimentos**

Sexo

**Predominio de varones en la infancia**

---

Raza/Etnia

**Aumento en niños de origen Asiático y Afroamericano**

---

Genéticos

**Asociaciones familiares, HLA, genes específicos**

---

Atopia

**Comorbilidad en Dermatitis Atópica**

---

Déficit de vitaminas

**D y A**

---

Dieta rica en grasas

**Reducido consumo de Ácidos grasos poliinsaturados omega 3**

---

Reducido consumo de antioxidantes

---

Incremento del uso de antiácidos e IBP

**Disminuyen la digestión de alérgenos**

---

Obesidad

---

Exceso de higiene.

**Cambios en la microbiota humana uso de antibióticos, probióticos**

---

Retraso introducción de alimentos



Recientemente se llamó la atención sobre la importancia de la Vitamina D como factor de protección para el desarrollo de alergia, existiendo un mayor riesgo de sufrir anafilaxia en regiones con pocas horas de sol o que los suplementos de Vitamina D durante el embarazo disminuyen la probabilidad de sensibilización.

En los últimos años, parece estar cambiando el concepto de que el retraso en la introducción de determinados alimentos supondría una protección frente al desarrollo de alergia a alimentos o el posible efecto beneficioso de la lactancia materna más allá de los 4 meses. A parte de la vía natural de contacto con los alérgenos alimentarios a través del tracto gastrointestinal, otras vías de sensibilización, como la piel inflamada de niños con Dermatitis Atópica que son tratados con cremas a base de aceite de cacahuete, adquiere cada vez mayor importancia. Parece que la predisposición a padecer alergia a alimentos sería mayor en niños que en niñas y en adultos quizás, mas en mujeres que en hombres sugiriendo factores genéticos y endocrinológicos. Otros factores étnicos o raciales también podrían tener importancia como mayor prevalencia en afroamericanos (3,1%) en contraposición a blancos (1,8%) (6).

La exposición a microbios, dentro de la hipótesis general de la higiene, también se está investigando en alergia a alimentos. En una revisión sistemática, buscando exposición a microbios durante el parto por cesárea, tener hermanos, asistencia a guardería y tratamiento con pro-bióticos no encontró evidencia clara para apoyar que la exposición a microbios podría suponer un factor de protección. No existen datos convincentes en humanos, que demuestren una asociación entre el uso de antibioterapia y alergia a alimentos, aunque en ratones, el uso de antibióticos de amplio espectro, reduce la flora intestinal y predispone a la alergia al cacahuete (7).

### 3. Patogénesis

Los antígenos alimentarios, pueden atravesar la pared intestinal por endocitosis, contactando con prolongaciones de las células dendríticas hasta la luz intestinal o gracias a la acción de las Células M del epitelio (Figura 2). Por cualquiera de estas vías el antígeno inducirá una respuesta inmunológica (Figura 3):

- Alergia alimentaria mediada por IgE con participación de linfocitos Th2 y su perfil de secreción de citocinas (IL-4, IL-5, IL-13).
- Alergia alimentos No IgE mediada (IFN- $\gamma$ , IL-12, IL-18, TNF- $\alpha$ )
- Inducción de tolerancia con implicación entre otras de células Treg.

Figura 2

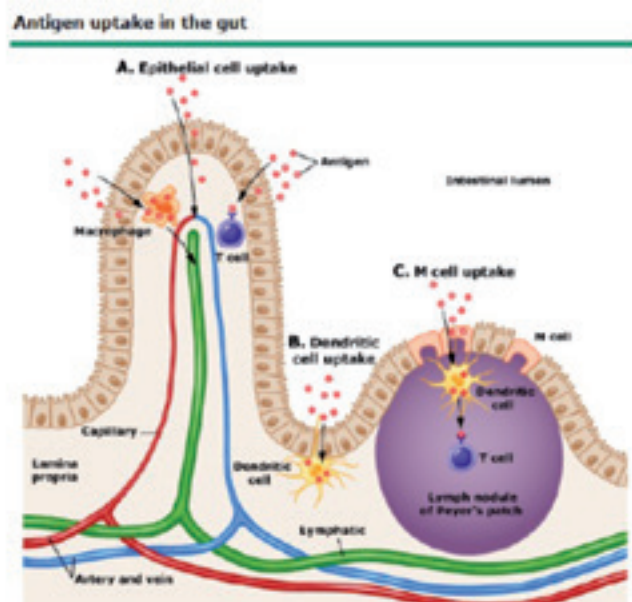
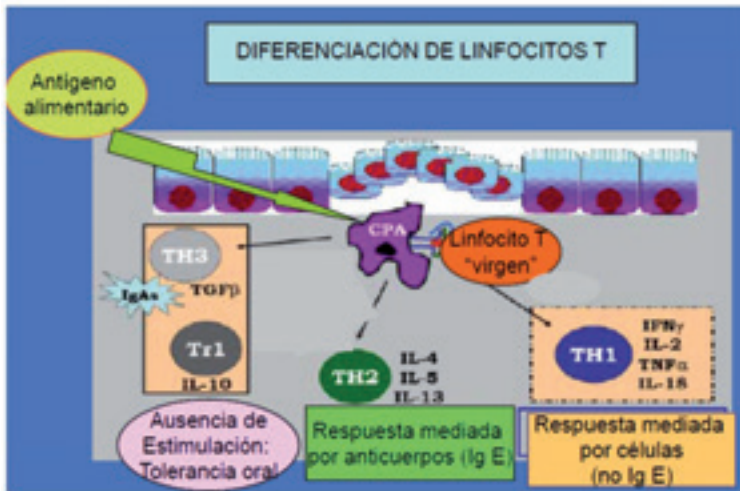


Figura 3. Tipos de respuesta inmunológica frente a antígenos alimentarios



### 3.1. Respuesta humoral a antígenos alimentarios

Por definición, la alergia a alimentos IgE mediada está caracterizada por la presencia de IgE específica frente a antígenos presentes en el alimento, pero también podemos encontrar niveles elevados de IgE específica frente a alimentos en individuos sanos, y cuya cuantificación se ha investigado para predecir la reactividad clínica. La ausencia de reactividad podría justificarse por el aumento de la ratio IgE total/IgE específica o disminución de la ratio IgE específica/anticuerpos de isotipo bloqueante tal como IgG4 o IgA. La reactividad clínica puede o no estar presente independientemente de la IgE específica, por ejemplo IgE específicas frente al alérgeno Ara h 2 del cacahuete, es predictivo de reacción mientras que frente a Ara h 8 (con reactividad cruzada con Bet v 1) indicaría tolerancia.

Tanto en sujetos sanos como alérgicos se detectan anticuerpos específicos IgG e IgA frente a alimentos sin correlación clínica. Su función puede ser protectora y aparecen en respuesta a inmunoterapia con alimentos, pero en ausencia de intervención no se consideran predictivos de tolerancia.

### 3.2. Respuesta de células T a antígenos alimentarios

El cambio de clase y por tanto la producción de IgE específica (sensibilización) frente a un antígeno alimentario presentado por las células dendríticas, es dependiente de la ayuda de células T, cuya activación específica no se produce en individuos no alérgicos. Se ha descrito un crecimiento de predominio de células Th2 en cultivos de células T de sangre periférica con antígenos de alimentos en pacientes alérgicos y predominio de células Th1 en individuos sanos. En pacientes con alergia a alimentos, IgE y No IgE mediada aparecen elevadas las IL 4 e IL13 aunque otros factores aparte de la producción de Th2 deben estar presentes para que la sensibilización ocurra.

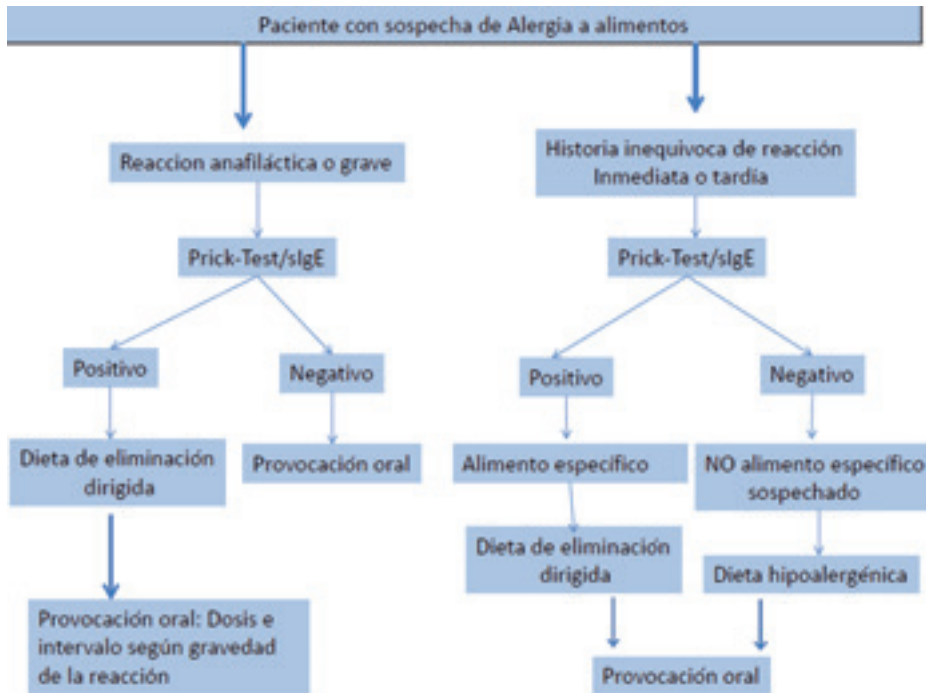
También las células T participan en la inducción natural de tolerancia a un alimento. En modelos animales se han descrito dos tipos de tolerancia, en el primero con altas dosis orales de antígeno alimentario se produciría anergia y/o apoptosis mediada por CD95 y CD 95 L (receptores de apoptosis mediada por FAS). En el segundo, con bajas dosis de antígeno que estaría ligada a la inducción de células T reg., y de estas, el subtipo Th3 dependiente de TGF $\beta$ , aparece en ratones en los que se induce tolerancia a alimentos.

Se ha descrito también la importancia de un tipo especial de CD plasmocíticas que controlan la generación y mantenimiento de células Treg FOXP3+, las cuales están presentes en cantidad importante en amígdalas palatinas y linguales. Una gran producción de estas células en respuesta a antígenos alimentarios antes de su degradación enzimática, podría participar también en la inducción de tolerancia. Además, estos órganos linfoides fácilmente accesibles, constituirían un material importante en estudios de Inmunoterapia oral (8).

## 4. Diagnóstico

El procedimiento diagnóstico se inicia realizando una cuidadosa anamnesis que pueda relacionar las manifestaciones clínicas con la ingesta del alimento sospechoso de causar la reacción. A continuación, establecer la respuesta inmunológica y demostración de la sensibilización alérgica y por último la confirmación diagnóstica mediante pruebas de reexposición y/o provocación (Figura 4).

Figura 4



#### 4.1. Historia clínica

Considerando la posible implicación de varios órganos y sistemas (piel, tracto gastrointestinal, aparato respiratorio, y sistema cardiovascular) y múltiples mecanismos inmunológicos podemos encontrar un amplio espectro de sintomatología bajo el paraguas de la alergia a alimentos.

La piel es el órgano de choque más afectado con la aparición de urticaria aguda y remisión en una o dos horas. En ocasiones puede acompañarse de angioedema que puede llegar a ser grave en determinadas localizaciones como la glotis. El síndrome de alergia oral se caracterizaría por la aparición de síntomas leves limitados al área peribucal y orofaríngea.

Los síntomas digestivos (vómitos, diarrea, dolor cólico) suelen ser acompañantes de los síntomas cutáneos y generalmente de aparición algo más tardía. Igual sucede con los síntomas respiratorios, rinitis y/o asma bronquial que aparecen en reacciones adversas de mayor gravedad o formando parte de un cuadro de anafilaxia que junto a la participación cardiovascular con hipotensión, supondría la instauración de un shock anafiláctico. Es importante señalar que la alergia a alimentos de forma exclusiva, no da lugar a rinitis y/o asma de evolución crónica, al igual que sucede con la dermatitis atópica. Será la suma de diversos factores genéticos, inmunológicos, etc., junto a desencadenantes irritantes, infecciosos o alergénicos los responsables del desarrollo y mantenimiento de estas enfermedades.

## 4.2. Procedimientos diagnósticos

Cualquier procedimiento deberá estar basado dirigido por una historia y evaluación clínica cuidadosa. La determinación “in vivo” mediante prueba cutánea y/o “in vitro”, determinación de sIgE (IgE específica) para alérgenos alimentarios son las primeras pruebas a realizar. Sin embargo, es bien sabido que ni la historia ni la medición de la sensibilización por sí mismo puede diagnosticar con precisión la alergia alimentaria. Por ello, la dieta de eliminación con fines de diagnóstico y la prueba de provocación, aún se requieren, para definir la alergia alimentaria mediada o no por IgE. Para algunas manifestaciones clínicas como esofagitis eosinofílica, enteropatías inducidas por proteínas o proctocolitis alérgica, a menudo se requieren endoscopia y biopsia para establecer el diagnóstico.

### A) Pruebas Cutáneas:

El prick test es la técnica de elección, pone de manifiesto la presencia de IgE específica frente al alimento en mastocitos cutáneos. Se pueden realizar a cualquier edad (p. ej. en el diagnóstico de niños con alergia a PLV) y debe evitarse en zonas de dermatitis atópica activa o si el paciente recibe antihistamínicos.

El uso de extractos de alérgenos de alimentos de buena calidad, con demostrada eficacia clínica y presencia de alérgenos relevantes es muy recomendable, lo cual sucede en la mayoría de extractos de leche, huevo, frutos secos, pescados y mariscos. Con otros alimentos, debido a una posible representación insuficiente de alérgenos menores o inestabilidad de las proteínas alergénicas, pueden ocurrir reacciones falsas negativas. Para so-

lucionar este inconveniente deberemos realizar preferentemente la técnica de “prick by prick”, como sucede con la mayoría de las frutas y verduras.

Un test cutáneo positivo informa solo de sensibilización al alimento. El prick test tiene un Valor Predictivo Negativo (VPN) muy alto y en la mayoría de los casos excluye el diagnóstico, pero un Valor Predictivo Positivo (VPP) bajo que obliga a otras técnicas para confirmar el diagnóstico.

#### *B) Determinación de IgE específica en suero (sIgE)*

Su positividad al igual que el prick-test solo indica sensibilidad pero no necesariamente reactividad clínica. Se han buscado valores predictivos de reactividad clínica tanto para el diagnóstico como para el seguimiento y elección del mejor momento para realizar la introducción o prueba de provocación con el alimento. Altos niveles de sIgE se asocian con un peor pronóstico y su descenso suele preceder a la instauración de tolerancia. En pruebas de diagnóstico molecular o basado en componentes (CRD), se pueden medir sIgE frente a moléculas alergénicas individuales de los alimentos con el potencial de mejorar la sensibilidad y especificidad para el alimento seleccionado. Por ejemplo en la alergia al cacahuete, la determinación de sIgE para el alérgeno principal, Ara h 2, mostró una sensibilidad del 100% y una especificidad del 70-80% en estudios recientes; la determinación de omega-5-gliadina resultó ser de gran importancia diagnóstica en paciente con anafilaxia inducida por el ejercicio en pacientes con alergia alimentaria al trigo, así como la determinación de rGly m 4 para la alergia a leche de soja en pacientes sensibilizados a abedul. Para ciertas frutas (manzana, melocotón, kiwi y melón), vegetales (zanahoria y apio), nueces y maní, soja, pescado y camarones, el diagnóstico basado en componentes está disponible y proporciona una mejor comprensión de los patrones de sensibilización.

#### *C) Provocación Oral Controlada (POC)*

Sigue siendo necesaria para confirmar el diagnóstico de alergia o demostrar la tolerancia oral a un determinado alimento. Existen diferentes pautas propuestas por las Academias Americana y Europea de Alergia en un reciente consenso PRACTALL (9), que describen los procedimientos de las pruebas de provocación en detalle. Estas recomendaciones se refieren a las múltiples variables que intervienen en el diseño de la prueba: selección de pacientes, los criterios de seguridad, el tipo y la cantidad del alérgeno alimentario a administrar, intervalo entre las dosis, valoración de resultados, etc.

La POC se puede realizar de forma abierta o ciega, simple o doble ciego. La provocación doble ciego controlado con placebo, (PODCCP) se considera el "Gold Standar" para el diagnóstico de la alergia alimentaria.

Con el fin de evitar reacciones graves, los pacientes reciben el alimento desde dosis pequeñas con aumentos generalmente semilogarítmicos y a intervalos establecidos.

En la práctica clínica, para muchos alimentos tales como la leche de vaca, huevo, cacahuete o nuez las dosis que abarquen desde los 3 mg a 3 g de proteína del alimento parece ser suficiente.

La POC finaliza si aparecen reacciones clínicas objetivas o se consume la última dosis sin síntomas clínicos. Las reacciones suelen aparecer dentro de dos horas después de la última ingesta del alimento.

Para optimizar la seguridad, los procedimientos deben realizarse en medio hospitalario y por personal entrenado en el tratamiento de la anafilaxia. Tras la introducción de la Inmunoterapia oral con alimentos, la PODCCP se considera imprescindible en cualquier ensayo clínico para evaluar la instauración de tolerancia al alimento, tras la desensibilización y posterior dieta de eliminación.



## 5. Bibliografía

- 1) SACKEYFIO A., et al. (2011), «Guidelines Development Group. Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people: summary of NICE guidance», *British Medical Journal* 342:d747.
- 2) JOHANSSON SG., et al. (2004), "Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003", *J Allergy Clin Immunol* 113, pp. 832-836.
- 3) BOYCE JA., et al. (2010), "Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel", *J Allergy Clin Immunol*, 126 Suppl 6, pp. S1-58.
- 4) MURARO A., et al. (2014), "On behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Diagnosis and management of food allergy", *Allergy* 69, pp. 1008-1025.
- 5) JACKSON KD., et al. (2013), "Trends in allergic conditions among children: United States, 1997-2011", *NCHS Data Brief* 121, pp: 1-8.
- 6) SICHERER SH., et al. (2014), "Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment", *J Allergy Clin Immunol*, 133, pp. 291-307.
- 7) MARRS T., et al. (2013), "Is there an association between microbial exposure and food allergy? A systematic review", *Pediatr Allergy Immunol* 24, pp. 311-20.
- 8) PALOMARES O., (2013), "The role of regulatory T cells in IgE-mediated food allergy", *J Investig Allergol Clin Immunol* 23, pp: 371-82.
- 9) SAMPSON HA., et al. (2012) "Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report", *J. Allergy Clinical Immunol* 130, pp: 1260-1274.







# Capítulo 12.

## Alergia a los alimentos de origen vegetal

**J. Fernando Florido López, M<sup>a</sup> José Rojas Vílchez.**  
UGC Enfermedades Infecciosas y Alérgicas. Complejo Hospitalario  
Universitario de Granada



## 1. Introducción

Las frutas y hortalizas constituyen un grupo importante de alimentos, que aportan vitaminas y sales minerales, y debido a su escaso contenido en hidratos de carbono, grasas y proteínas son poco calóricas.

En cuanto a las legumbres, son ricas en proteínas de alto valor biológico, que suponen un 20-35% de su peso y con un bajo contenido en lípidos. Forman parte fundamental de la dieta de numerosos países.

Los frutos secos poseen un alto poder nutritivo y, por tanto, son muy importantes en la alimentación humana. Son muy consumidos tanto directamente como formando parte de otros alimentos. El cacahuete, a pesar de ser una leguminosa, se encuadra dentro del grupo de frutos secos.

## 2. Prevalencia

La alergia a alimentos de origen vegetal, constituye una causa frecuente de alergia a alimentos, siendo las frutas y frutos secos las causas más frecuentes, y los más frecuentes en la población adulta. Su prevalencia es difícil de determinar y varía en función de los estudios consultados. En España, según datos de Alergológica 2005, se diagnosticó de alergia a frutas al 33,3%, a frutos secos al 26% y a legumbres al 7%. Dentro de las frutas, las rosáceas son las más frecuentes (23,6%) (1).

## 3. Alérgenos

Los alérgenos alimentarios, son proteínas o glicoproteínas hidrosolubles, con un peso molecular (PM) de 10 a 70 kDa, que son reconocidos por células del sistema inmune alérgeno específico, provocando reacciones inmunológicas específicas, y dan lugar a síntomas característicos.

La base de datos de la Lista Oficial de Alérgenos del Subcomité de Nomenclatura de Alergia de la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología ([www.allergen.org](http://www.allergen.org)), nos ofrece continuas actualizaciones.

Los principales alérgenos de origen vegetal pertenecen a unas pocas familias o superfamilias de proteínas (Tabla I). 1) La superfamilia de las cupinas

## Alergia a los alimentos de origen vegetal

que incluyen vicilinas y leguminas y la superfamilia de las prolaminas, entre sus miembros se encuentran las albúminas 2S, LTPs (del inglés Lipid Transfer Protein) y proteínas de reserva de los cereales. 2) Las proteínas del sistema de defensa donde encontramos entre otras, las proteínas relacionadas con la patogénesis (PR). 3) El grupo de proteínas estructurales y metabólicas a la que pertenecen proflinas, oleosinas o proteínas con actividad enzimática (2).

**Tabla 1. Clasificación de los alérgenos vegetales**

Superfamilia de las Cupinas			
<b>Vicilinas</b> Cacahuete (Ara h 1) Nuez (Jug r 2)	<b>Leguminas</b> Garbanzo (Cic a 6) Soja (Gly m 6)		
Superfamilia de las Prolaminas			
<b>Albúminas 2S</b> Nuez (Jug r 1) Mostaza (Sin a 1)	<b>nsLTP</b> Melocotón (Pru p 3) Cacahuete (Ara h 9)	<b>Inh <math>\alpha</math>-amilasa/tripsina</b> Trigo (Tri a 30) Cebada (Hor v 15)	<b>Prolaminas</b> Trigo (Tri a 19) Centeno (Sec c 20)
Proteínas del sistema de defensa de las plantas			
<b>Proteínas PR</b>	<b>Proteasas</b>	<b>Inhibidores de Proteasas</b>	
<b>PR-2: endo-1,3 glucanasas</b> <b>PR-3: Quitinasas clase I</b> <b>PR-5: TLPs</b> <b>PR-9: Peroxidasas</b> <b>PR-10: Homólogos Bet v 1</b> <b>PR-14: nsLTP</b>	<b>Papain-like cysteine proteases</b> Kiwi (Act c 1 y Act d 1) Piña (Ana c 2)  <b>Subtilin-like serine proteases</b> Melón (Cuc m 1) Trigo (Tri a 39)	<b>Inhibidores proteasas tipo Kunitz</b> Patata (Sola t 2,4) Cebada (Hor v 39)  <b>Inhibidores de <math>\alpha</math>-amilasa cereales</b>	
Otras proteínas estructurales y metabólicas			
<b>Estructurales</b>	<b>Almacenamiento</b>	<b>Enzimas</b>	
<b>Proflinas</b> Melocotón (Pru p 4) Tomate (Sol l 1)  <b>Oleosinas</b> Avellana (Cor a 12, Cor a 13) Cacahuete (Ara h 10,11) Sésamo (Ses i 4,5)	Patata (Sola t 1)	<b>Ciclofilinas</b> Zanahoria (Dau c CyP)  <b><math>\beta</math>-Fructofuranidasas</b> Tomate (Sola l 2)  <b>Phenylcoumaran benzylic ether reductases</b> Pea (Pyr c 5)  <b>Flavin adenina dinucleotide-dependent oxidases</b> Apio (Pyr c 5)	

Entre los alérgenos alimentarios de origen vegetal, distinguimos aquellos que son resistentes a los cambios de T<sup>a</sup>, pH y a enzimas digestivas, se comportan como alérgenos estables o completos, son capaces de sensibilizar por vía digestiva y van a ser responsables de la alergia a alimentos tipo 1, propuesta por Breiteneder y Ebner, provocando reacciones sistémicas más graves. Es el caso de las proteínas de almacenamiento de los cereales (cupinas y prolaminas), LTPs y TLPs (del inglés Thaumatin-like proteins). Y, los alérgenos que son termolábiles y susceptibles a la acción de enzimas digestivas, son alérgenos incompletos y son responsables de la alergia a alimentos tipo 2. En estos casos, el individuo se sensibiliza inicialmente a alérgenos de pólenes y posteriormente tras la ingesta de alimentos lo hacen a alérgenos homólogos con reactividad cruzada a los del polen, dando lugar a síntomas generalmente leves y localizados en la mucosa oral, como es el caso de homólogos del Bet v 1 y profilinas.

#### 4. Alergia a frutas

La mayoría de los alérgenos de las frutas pertenecen al grupo de las proteínas relacionadas con la patogénesis y a las profilinas.

La presentación clínica de la alergia a las frutas es variable. Se puede manifestar como síntomas leves localizados en la mucosa oro-faríngea, el denominado síndrome de alergia oral (SAO), hasta cuadros de anafilaxias graves. Puede ser una alergia a una sola especie vegetal, o asociada a especies botánicas de la misma familia o a familias sin relación filogenética. Esta variabilidad viene determinada por dos factores: el tipo de alérgeno y el grado de reactividad cruzada (RC) con alérgenos de la misma familia proteica. Estas circunstancias justifican la existencia de gran parte de los síndromes de reactividad cruzada entre alimentos vegetales conocidos. Aunque esta RC también se observa entre especies sin relación filogenética y, en este caso, los responsables son los panalérgenos, proteínas y carbohidratos, cuya secuencia ha sido muy conservada a lo largo de la evolución, debido a que realizan funciones vitales para las plantas, es el caso de las profilinas y proteínas relacionadas con la patogénesis como Homólogos de Bet v 1, LTPs o Quitinasas (PR-3). Los determinantes de carbohidratos (CCDs), también pueden ser causa de RC in vitro, aunque su importancia clínica es dudosa. (3).



#### 4.1. Síndromes de reactividad cruzada por Profilinas

Las profilinas son proteínas estructurales altamente conservadas en la evolución, con PM de 12-15 kDa, y una elevada homología entre ellas, presentes en numerosos alimentos vegetales y pólenes (Tabla II). Son consideradas alérgenos incompletos, capaces de inducir sensibilización por inhalación y no por digestión. Este síndrome se presenta con una frecuencia variable en pacientes polínicos, dependiendo de la polinosis primaria y de la carga alérgica ambiental. En el Centro y Norte de Europa se asocian con el polen del abedul, mientras que en el Sur de Europa se asocia con el polen de las gramíneas (4).

La manifestación clínica suele ser de SAO y pueden estar involucrados numerosos alimentos.

Tabla 2. Alérgenos de la familia de las Profilinas ([www.allergome.org](http://www.allergome.org))

Nombre	Fuente	PM
Api g 4	<i>Apium graveolens</i> (Apio)	14 kDa
Ara h 5	<i>Arachis hypogaea</i> (Cacahuete)	15 kDa
Cor a 2	<i>Corylus avellana</i> (Avellana)	14 kDa
Cuc m 2	<i>Cucumis melo</i> (melón)	14 kDa
Dau c 4	<i>Daucus carota</i> (zanahoria)	14 kDa
Fra a 4	<i>Fragaria ananassa</i> (Fresa)	13 kDa
Gly m 3	<i>Glycine max</i> (Soja)	14 kDa
Mal d 4	<i>Malus domestica</i> (Manzana)	NA
Mus a 1	<i>Musa acuminata</i> (Plátano)	15 kDa
Pru a 4	<i>Prunus avium</i> (Cereza)	15 kDa
Pru p 4	<i>Prunus pérsica</i> (Melocotón)	14 kDa
Art v 4	<i>Artemisia vulgaris</i>	14 kDa
Bet v 2	<i>Betula verrucosa</i>	15 kDa
Ole e 2	<i>Olea europeae</i>	15 kDa
Phl p 12	<i>Phleum pratense</i>	14 kDa
Hev b 8	<i>Hevea brasiliensis</i> (Látex)	14,7 kDa

## 4.2. Síndromes por LTP

Las LTPs son proteínas de defensa de la planta. Estructuralmente pertenecen a la superfamilia de las prolaminas, pero funcionalmente pertenecen a la familia de las proteínas relacionadas con la patogénesis. Son polipéptidos monoméricos de carácter básico que contienen 8 residuos de cisteína. Se acumulan en las capas epidérmicas más externas de los órganos aéreos de las plantas, como hojas y frutos. Las LTPs son termo-estables y resistentes a las enzimas digestivas, lo que les confiere la característica de poder sensibilizar por vía digestiva. Están ampliamente distribuidas en el reino vegetal, especialmente en frutas de la familia Rosaceae, pero también están presentes en otras frutas, verduras, frutos secos, legumbres y otras semillas (2,5) (Tabla III).

Tabla 3. Alérgenos de la familia de las LTPs ([www.allergome.org](http://www.allergome.org))

Familia	Especie	Nombre común	LTP
<b>Rosaceae</b>	<i>Prunus Persica</i>	Melocotón	Pru p 3
	<i>Malus domestica</i>	Manzana	Mal d 3
	<i>Pyrus communis</i>	Pera	Pyr c 3
	<i>Prunus avium</i>	Cereza	Pru av 3
	<i>Fragaria ananasa</i>	Fresa	Fra a 3
	<i>Prunus dulcis</i>	Almendra	Pur du 3
<b>Musaceae</b>	<i>Musa acuminata</i>	Plátano	Mus a 3
<b>Vitaceae</b>	<i>Vitis vinifera</i>	Uva	Vit v 1
<b>Apiaceae</b>	<i>Apium graveolens</i>	Apio	Api g 2
	<i>Daucus carot</i>	Zanahoria	Dau c 3
<b>Asteraceae</b>	<i>Helianthus annus</i>	Semilla de girasol	Hel a 3
	<i>Latuca sativa</i>	Lechuga	Lat s 1
<b>Fabaceae</b>	<i>Arachis hypogea</i>	Cacahuete	Ara h 9
	<i>Lens culinaris</i>	Lenteja	Len c 3
<b>Fagaceae</b>	<i>Coryllus avellana</i>	Avellana	Cor a 8
	<i>Castanea sativa</i>	Castaña	Cas s 8
<b>Juglandaceae</b>	<i>Juglans regia</i>	Nuez	Jug r 3
<b>Poaceae</b>	<i>Triticum aestivum</i>	Trigo	Tria a 14
	<i>Zea mays</i>	Maíz	Zea m 14
<b>Solanacea</b>	<i>Solanum lycopersicum</i>	Tomate	Sol l 3

Otras LTPs que se han reconocido oficialmente como alérgenos son las de los pólenes de olivo (Ole e 7), artemisia (Art v 3), plátano de sombra (Pla a 3), ambrosía (Amb a 6), parietaria (Par j 1 y 2) y la LTP del látex (Hev b 12).

Las LTPs, se comportan como alérgenos completos, capaces de sensibilizar por vía digestiva y ello explica la frecuente aparición de clínica sistémica. Aunque, actualmente se propone que puedan existir otras vías de sensibilización a LTPs, como son la vía respiratoria o a través de la piel (5).

Los pacientes alérgicos a LTPs, son muy heterogéneos, con diferencias geográficas entre el Centro y Norte de Europa y el área Mediterránea.

En el área mediterránea, el sensibilizante primario en gran parte de estos pacientes alérgicos parece ser el melocotón, siendo el primer alimento que produce síntomas y Pru p 3 el alérgeno relevante (6).

### 4.3. Síndrome polen abedul-alimentos vegetales

Se ha descrito en pacientes alérgicos al polen del abedul u otros árboles fagales que viven en el Centro y Norte de Europa, donde más del 70% presentan síntomas de alergia con alimentos y, tras consumir alimentos vegetales crudos/naturales, en la mayoría de los casos presentan síntomas de SAO. Los alimentos implicados son frutas, rosáceas (manzana), frutos secos (avellana) o vegetales (apio y zanahoria). Los alérgenos responsables de este síndrome son los homólogos de Bet v 1, que son reconocidos por más del 90% de estos pacientes.

Las proteínas PR-10 (homólogos de Bet v 1), tienen un peso molecular (PM) de 15-18 kDa, son termolábiles, incapaces, por tanto, de sensibilizar por vía digestiva (4).

### 4.4. Síndromes asociados con polinosis a malezas

Es el caso de varios síndromes polen-alimentos asociados a polinosis por especies de la familia Asteraceae, especialmente el género Artemisia.

El síndrome apio-artemisia-especias, es el más conocido, en el que se asocia alergia a alimentos de la familia Apiceae (apio, zanahoria, perejil, semillas de alcaravea, cilantro y anís) y a otras familias como Solanaceae (pimiento), Piperaceae (pimienta), Anacardiaceae (mango) y Liliaceae (cebolla, ajo, puerro). Los alérgenos implicados son homólogos del Bet v 1, profilinas (Art v 4, Api g 4), CCDs y/o alérgenos de alto peso molecular (Art v 60 kDa), entre otros.

También se ha descrito el síndrome artemisia-mostaza u otras asociaciones, como ambrosía-melón, plantago-melón, parietaria-pistacho, chenopodium-frutas o salsola-azafrán. (7).

## 5. Alergia a frutos secos y legumbres

Se han descrito alérgenos pertenecientes a diferentes familias tanto en frutos secos como en legumbres (Tabla IV). La mayoría pertenecen a la super-familia de las prolaminas (Albúminas 2S y LTPs), o a la super-familia de las cupinas (vicilinas y leguminas) y, al grupo de las profilinas y proteínas relacionadas con la patogénesis (PR-10). Los alérgenos de los dos primeros grupos son muy resistentes al calor y a la digestión enzimática, mientras que los del tercer grupo son termolábiles y menos resistentes.

Tabla 4. Alérgenos de algunos frutos secos y legumbres ([www.allergome.org](http://www.allergome.org))

	Alérgeno	Función
Avellana	Cor a 1 Cor a 2 Cor a 8 Cor a 9 Cor a 11	PR-10 Profilina LTP 11S globulina 7S vicilina
Castaña	Cas s 1 Cas s 2 Cas s 5 Cas s 8	PR-10 Profilina Quitinasa clase I LTP
Cacahuete	Ara h 1 Ara h 2 Ara h 3 Ara h 5 Ara h 6 Ara h 7 Ara h 8 Ara h 9	7S vicilina 2S albúmina 11S globulina Profilina 2S albúmina 2S albúmina PR-10 LTP
Soja	Gly m 1 Gly m 2 Gly m 2S albúmina Gly m 3 Gly m 4 Gly m 5 Gly m 6	Prot. hidrofóbica de semillas Defensina 2S albúmina Profilina PR-10 7S vicilina 11S globulina

Los pacientes alérgicos a estos alimentos, pueden presentar desde síntomas de urticaria/angioedema, síndrome de alergia oral, síntomas respiratorios, gastrointestinales hasta cuadros de anafilaxia.

Con respecto a las legumbres, en España, la lenteja es la legumbre que con más frecuencia produce alergia en la población infantil, seguida del garbanzo y del guisante. Más del 90% de los niños toleran la judía blanca. Las asociaciones más frecuentes observadas se dan entre lenteja y guisante (73%), lenteja y garbanzo (69%), garbanzo y guisante (60%), guisante y cacahuete (57%) y, lenteja y cacahuete (50%). La base molecular de ésta reactividad cruzada no es bien conocida, aunque las proteínas de almacenamiento presentes en las semillas de las legumbres y otras familias (nueces, sésamo y mostaza) son firmes candidatos.

Aunque, los frutos secos son un grupo de alimentos no relacionados taxonómicamente entre sí, presentan una alta reactividad cruzada. Entre el 28% y el 49% de los pacientes alérgicos al cacahuete presentan reactividad cruzada con otro fruto seco. La reactividad clínica a más de un especie de fruto seco se ve en un tercio de los pacientes y es más frecuente entre frutos secos de la misma familia taxonómica, por ej., entre pistacho y castaña. Entre los alérgenos potencialmente implicados en ésta RC se encuentran las proteínas de almacenamiento, las LTPs, profilinas, homólogos de Bet v 1 y oleosinas. (8).

## 6. Síndrome látex-frutas

El síndrome látex-frutas se describe como la asociación de la alergia al látex y a los alimentos vegetales, especialmente con frutas. Diversos trabajos han demostrado que entre un 20-60% de los pacientes alérgicos al látex presentan reacciones a alimentos, siendo plátano (28%), aguacate (28%), castaña (24%) y kiwi (20%) los más frecuentemente involucrados. También se ha asociado con otros alimentos, como la papaya, higo, piña y tomate. Los vegetales asociados varían según el área geográfica, así en España los más frecuentes son la castaña, plátano y aguacate, mientras que en Canadá es la patata.

Las manifestaciones clínicas con plátano, aguacate, castaña, kiwi, higo, papaya y tomate, a menudo son graves, mientras que con otros alimentos como la patata suelen tener una menor intensidad.

La alergia al látex suele preceder a la alergia a alimentos, aunque no siempre sucede así, es decir los alérgenos sensibilizantes serían los de las frutas y, como consecuencia de la homología estructural con alérgenos del látex, presentarían sensibilización al mismo.

En el látex se han descrito 13 alérgenos (Tabla V). El patrón de sensibilización al látex difiere según la población estudiada. En niños multi-operados reconocen principalmente Hev b1 (factor de elongación) y Hev b 3 (homólogo del factor de elongación), que son proteínas no reconocidas como alérgenos alimentarios; mientras que los trabajadores sanitarios están sensibilizados con mayor frecuencia a Hev v 5 (proteína ácida) y a Hev v 6 (proheveína/heveína).

La base molecular más importante en el síndrome látex-frutas es la homología entre la heveína (Hev v 6.02) del látex con el dominio N-terminal similar a la heveína de las quitinasas de clase I de las plantas (70% de identidad). Otros alérgenos implicados, son la LTP (Hev v 12) y la profilina (Hev b 8) del látex, ambos son panalérgenos ampliamente distribuidos en el reino vegetal (9).

Tabla 5. Alérgenos del látex

Hev b 1	Factor de elongación
Hev b 2	1,3 $\beta$ -glucanasa
Hev b 3	Homólogo del factor de elongación
Hev b 4	Lecitinas
Hev b 5	Proteína ácida
Hev b 6.01	Proheveína
Hev b 6.02	Heveína
Hev b 7	Homólogo de patatina
Hev b 8	Profilina
Hev b 9	Enolasa
Hev b 10	Superóxidodismutasa
Hev b 11	Quitinasa clase I
Hev b 12	LTP
Hev b 13	Esterasa

## 7. Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la historia clínica, la demostración de la presencia de IgE específica “in vivo” y/o “in vitro” así como en una provocación oral positiva.

La historia clínica es útil para identificar los alérgenos que pueden ser responsables de las reacciones alérgicas IgE mediadas, pero tiene insuficiente sensibilidad y especificidad para hacer el diagnóstico definitivo.

En el diagnóstico de alergia a alimentos de origen vegetal, especialmente con frutas y verduras, se recomienda realizar pruebas cutáneas con alimentos naturales o frescos, pudiendo incrementar así su sensibilidad.

El diagnóstico de alergia por componentes con alérgenos vegetales, nos va a permitir conocer el perfil de sensibilización a panalérgenos, en los casos de síndromes polen-alimentos; investigar la sensibilización a alérgenos, como LTPs, TLPs o proteínas de almacenamiento de semillas que se asocian con reacciones graves u otros como profilinas u homólogos del Bet v 1 que se relacionan con reacciones más leves; o identificar proteínas que se asocian a anafilaxia inducida por ejercicio y dependiente de trigo (5- $\omega$ -gliadina).

El método de diagnóstico definitivo, sigue siendo la provocación oral con alimentos doble ciego controlada con placebo, tanto para demostrar la alergia a alimentos como la tolerancia.

## 8. Tratamiento

Actualmente, el único tratamiento es la evitación del alimento, tanto para frutas/hortalizas, frutos secos o legumbres.

En el caso de las frutas u hortalizas se prohibirá solamente aquellas con las que se presenten síntomas y, si son toleradas habitualmente, no se extenderá al resto de alimentos para los que se demuestre sensibilización IgE mediada. Si no se conoce su tolerancia, se valorará la conveniencia de realizar pruebas de exposición controlada, sobre todo si se trata de sensibilización a alérgenos estables, potencialmente causantes de reacciones graves.

Los pacientes sensibilizados a alérgenos incompletos (profilinas u homólogos del Bet v 1), habitualmente van a tolerar las frutas que han sido cocinadas o procesadas en forma de mermeladas o en conserva. En el caso de los alérgicos a rosáceas, sensibilizados a la Pru p 3 (LTP-melocotón), no suelen tolerar las frutas cocinadas, al ser alérgenos estables al calor y a otros agentes físico-químicos.

La inmunoterapia se ha propuesto como tratamiento de la alergia a alimentos, tanto para tratar la alergia a alimentos asociada a pólenes como para tratar la alergia a un alimento específico.

En el primer caso, los resultados obtenidos tanto con inmunoterapia subcutánea o sublingual con polen de abedul para tratar la alergia a la manzana, han sido contradictorios. En algunos de ellos, los pacientes toleran el alimento, aunque ésta mejoría suele ser transitoria y, cuando se analizan estudios aleatorizados o controlados con placebo, el efecto de la inmunoterapia



sobre la alergia a la manzana es insuficiente, especialmente los obtenidos con inmunoterapia sublingual (10).

Con melocotón, Fernández-Rivas (11) realiza un ensayo clínico, aleatorizado y doble ciego controlado con placebo con un extracto cuantificado de melocotón (Pru p 3), obteniendo resultados de buena tolerancia clínica y de eficacia, donde los pacientes toleran 3-9 veces más melocotón (Pru p 3) que antes del tratamiento.

Con avellana, se ha realizado un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, con inmunoterapia sublingual, en adultos, en el que se demuestra un aumento de la tolerancia (12).

Con cacahuete, se han realizado numerosos estudios con inmunoterapia oral, que nos muestran que un consumo regular mínimo, consigue incrementar su tolerancia, y de esta forma se disminuye el riesgo de presentar reacciones graves tras exposiciones accidentales.

El uso de la inmunoterapia para abordar el tratamiento de la alergia a alimentos de origen vegetal, ha obtenido resultados prometedores, aunque sigue siendo una opción lejos de ser aplicada en la práctica clínica habitual. Es necesario realizar más estudios, bien diseñados, para optimizar la eficacia y seguridad, y valorar la eficacia a largo plazo.

## 9. Bibliografía

- 1) FERNÁNDEZ RIVAS M. (2009), "Food Allergy in Alergológica-2005", J Investig Allergol Clin Immunol 19 Suppl 2, pp: 37-44.
- 2) BREITENEDER H., et al. (2004), "A classification of plant food allergens", J Allergy Clin Immunol" 113, pp: 821-30.
- 3) BOYANO MARTÍNEZ MT. (2013), "Alergia a frutas". En: Boyano MT, García Ara MC. Alergia a alimentos en el niño. Barcelona: mra ediciones, pp: 107-133.
- 4) GARCIA BE., et al. (2011), "Cross-reactivity Syndromes in Food Allergy". J Investig Allergol Clin Immunol" 21, pp: 162-170.
- 5) EGGER M., et al. (2010), "The Role of Lipid Transfer in Allergy Diseases", Curr Allergy Asthma Rep 10, pp: 326-335.
- 6) FERNÁNDEZ RIVAS M., et al. (2003), "Clinical relevant peach allergy is related to peach lipid transfer protein, Pru p 3, in the Spanish population", J. Allergy Clinic Immunol 112, pp: 789-795.
- 7) EGGER M., et al. (2006). "Pollen-food syndromes associated with pollen: an update from the molecular point of view", Allergy 61 pp: 461-476.
- 8) PEDROSA BOYANO M. (2013) "Alergia a frutos secos y legumbres". En Boyano T y García Ara MC, editores. Alergia a alimentos en el niño. Barcelona: mra ediciones, pp: 135-154.
- 9) BLANCO GUERRA C. (2002), "Síndrome látex-frutas", Allergol Immunopathol" 30, pp: 156-163.
1. DE SILVA D., et al. (2014), "Acute and long-term management of food allergy: systematic review", Allergy 69, pp: 159-167.
2. FERNÁNDEZ RIVAS M., et al. (2009), "Randomized double-blind, placebo-controlled trial of sublingual immunotherapy with a Pru p 3 quantified peach extract", Allergy 64, pp: 876-883.
3. 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: 1073-1079.





# Capítulo 13.

## Alergia a los alimentos de origen animal

**J. Fernando Florido López (1), Julián López Caballero (2).**

(1) UGC Enfermedades Infecciosas y Alérgicas.  
Complejo Hospitalario Universitario de Granada.

(2) Unidad de Alergología.  
Hospital Vithas Nuestra Señora de la Salud (Granada).



## 1. Introducción

Los alimentos de origen animal constituyen una importante fuente de elementos indispensables para el correcto desarrollo del ser humano. Son los primeros en incluirse en nuestra dieta y por ello van a tener una repercusión importante en la patología originada en los primeros años de la vida. Tienen un elevado valor nutricional, pues además de incluir diferentes vitaminas como la vitamina A (Retinol), el complejo B (la B12 sólo se encuentra en estos alimentos) y la vitamina D (Calciferol), también van a aportar minerales (calcio, fósforo, hierro, zinc) y proteínas de alto valor biológico con los aminoácidos esenciales (1). Desde el punto de vista alergológico la alergia a alimentos de origen animal está ampliamente influenciada por la edad. Son precisamente la leche y el huevo, por ser los primeros que se introducen en la dieta de los niños, los principales alimentos que originan alergia alimentaria a estas edades. En edades más avanzadas y adultos adquieren gran importancia otros alimentos como marisco y pescado.

El huevo de gallina supone una importante fuente de proteínas con alto valor plástico y bajo coste económico. El 15% de la producción europea de huevo procede de España, siendo un alto porcentaje dedicado al consumo directo. Este alimento se suele tomar modificado por diferentes procesos térmicos, pero no es infrecuente su utilización en forma cruda o semicruda en salsas u otras preparaciones alimentarias, lo que hace más variable su posible alergenicidad.

La leche es la única alimentación de los mamíferos recién nacidos. La composición de la misma es específica de cada especie y se adapta a las necesidades de crecimiento de cada animal, variando en función del tiempo.

En cuanto al pescado y al marisco, constituyen una de las principales causas de alergia a alimentos y, este es un hecho que se observa especialmente en España, donde el consumo de estos alimentos es elevado.

## 2. Prevalencia

Según Alergológica 2005 de todos los alérgicos a alimentos incluidos en el estudio, se diagnosticó de alergia a marisco al 22%, a huevo al 16%, a leche al 13,9% y a pescado al 9,8%. De los dos grupos fundamentales de los mariscos (crustáceos y moluscos) son los crustáceos los más importantes

ya que inducen el 18,7% de las reacciones. Leche y huevo son los alimentos más frecuentemente implicados en menores de 5 años (2).

La alergia a la carne es muy poco frecuente y menos aún en la edad infantil.

### 3. Factores de riesgo

Son factores de riesgo para el desarrollo de la alergia a la leche, la carga atópica familiar y la administración intermitente de proteínas de leche de vaca (PLV) durante la lactancia natural en las primeras semanas de vida. La utilización de biberones en las primeras horas de vida en las maternidades se recoge con frecuencia en la anamnesis de los niños alérgicos a PLV.

La atopia familiar también va a influir en el desarrollo de la alergia al huevo, al pescado y al marisco. Existe una correlación estadística entre la dermatitis atópica y la alergia al huevo, y hasta el 50% de los niños alérgicos a las PLV van a desarrollar alergia a las proteínas del huevo; no obstante es poco frecuente encontrar sensibilizaciones con expresión clínica a más de 2 o 3 alimentos, incluso en niños con dermatitis atópica

Hasta el 93% de los alérgicos a la carne de ternera, lo son previamente a la leche de vaca.

### 4. Alérgenos

Los alérgenos mayoritarios que se han identificado en los alimentos de origen animal son generalmente glicoproteínas hidrosolubles, cuyo peso molecular varía entre los 10 y 160 kDa, muchos de ellos son estables a los cambios de pH, a las enzimas proteolíticas y al incremento de temperatura. En la Tabla I se enumeran los alérgenos más representativos de los alimentos de origen animal.

Tabla 1. Alérgenos más representativos de los alimentos de origen animal

Alérgeno	PM (kDa)	Nombre
<b>Leche</b>		
Alfa-lactoalbúmina	14,2	Bos d 4
Beta-lactoglobulina	18,3	Bos d 5
Seroalbúmina bovina	67	Bos d 6
Inmunoglobulina	160	Bos d 7
Caseínas	19-25,2	Bos d 8
<b>Clara de Huevo</b>		
Ovomucoide	28	Gal d 1
Ovoalbúmina	44	Gal d 2
Conalbúmina	77	Gal d 3
Lisozima	14	Gal d 4
<b>Yema de Huevo</b>		
Albúmina sérica ( $\alpha$ -Livetina)	69	Gal d 5
<b>Carne</b>		
Seroalbúmina bovina	67	Bos d 6
Galactosa- $\alpha$ -1,3-galactosa	-	$\alpha$ -gal
<b>Pescados</b>		
Parvalbúmina del bacalao	12	Gad c 1
Parvalbúmina de la carpa	12	Cyp c 1
Parvalbúmina del salmón	12	Sal s 1
<b>Crustáceos</b>		
Tropomiosina de la gamba	36	Pen a 1
<b>Moluscos</b>		
Tropomiosina del calamar	38	Tod p 1
Tropomiosina del mejillón	32,7	Myt e 1

Los principales alérgenos de la clara del huevo son el ovomucoide (termostable y resistente a proteasas, marcador de persistencia clínica), la ovoalbúmina (la más abundante de la clara, sensible al calor y a la digestión enzimática), la conalbúmina (proteína transportadora de hierro con acción bacteriostática) y la lisozima (actividad bacteriolítica). El principal alérgeno de la yema es la albúmina sérica, fundamentalmente relacionado con el síndrome de ave-huevo.



En la leche de vaca las proteínas séricas son el 20% y las caseínas suponen el 80% del total, por el contrario en la leche materna humana la distribución sería 60% y 40%, respectivamente. Las caseínas y las proteínas séricas alfa-lactoalbúmina (ALA) y beta-lactoglobulina (BLG) son los alérgenos mayores. Aunque, también puede aparecer sensibilización a otras proteínas, como la seroalbúmina bovina y las inmunoglobulinas. Parece ser que la BLG que es termolábil y resistente a la hidrólisis ácida y a la digestión, sería la responsable de la mayoría de las sensibilizaciones, representa el 50% de la fracción sérica de la leche de vaca y no se encuentra ni en la composición del calostro ni de la leche humana madura. Las caseínas son termoestables pero sensibles a la acción de los enzimas, y la elevación persistente de anticuerpos frente a ellas son determinantes para el pronóstico evolutivo de la enfermedad (3).

En la alergia a la carne de mamíferos, la seroalbúmina bovina es el panalérgeno, parcialmente termolábil y se expresa en carne poco cocinada, afectando sobre todo a niños.

En cuanto a la alergia al pescado, los alérgenos implicados se exponen en la Tabla II. La parvalbúmina, es el principal alérgeno del pescado y responsable del grado variable de la reactividad cruzada entre ellos. Es una proteína muscular que controla el flujo de calcio a través de la membrana celular (fijadora de calcio), es termoestable y resistente a la proteólisis. Se encuentra sobre todo en peces y anfibios y relajan la musculatura tras la contracción (4).

Tabla 2. Alérgenos del pescado y del marisco

Alérgenos del pescado	Alérgenos del marisco
Beta-parvalbúminas	Tropomiosina
Enolasa	Arginina-kinasa
Fructosa bis-fosfato aldolasa	Cadena ligera de miosina
Tropomiosina	Proteína fijadora de calcio sarcoplásmica
Aldehído fosfato deshidrogenasa	Hemocianina
Colágeno	Troponina C
Triosa fosfato isomerasa	Paramiosina
Clorhidrato de protamina	Triosa fosfato isomerasa
Transferrina	Cadena pesada de miosina
Creatinina kinasa	Ubiquitina
Elastina	Alfa-actinina
Ag-17-cod	Otros
Albúmina sérica	
Otros	

La tropomiosina, proteína fibrosa presente en el músculo de animales invertebrados como moluscos, crustáceos, insectos, ácaros, nematodos y distintas clases de moluscos, es el alérgeno principal del marisco. Es un alérgeno muy conservado y poco evolucionado. Su principal función biológica es la contracción muscular. Es una proteína termoestable, hidrosoluble y volátil. Al cocinarse aumenta su alergenicidad. Dado que es volátil, puede provocar sintomatología al ser inhalada por el paciente alérgico. A este grupo pertenecen los alérgenos mayoritarios de crustáceos, moluscos, ácaros (Der p 10, Der f 10, etc.) y cucarachas, con gran similitud estructural entre ellos y alta reactividad cruzada, pues comparten entre el 80 y 100% de los epítomos (5).

## 5. Clínica

Los síntomas mediados por IgE suelen aparecer antes de las dos horas de la ingesta y pueden presentarse como prurito, urticaria o angioedema. En

otros casos, y sobre todo con la leche y el huevo en niños, aparecen náuseas, vómitos, dolor abdominal o diarrea, e incluso lesiones cutáneas (eritema, micro-habones, etc.) al simple roce del alimento con la piel. Los casos más graves, cursan con todo el cortejo sintomático de anafilaxia con participación de distintos órganos: rinitis, conjuntivitis, edema laríngeo, broncoespasmo, hipotensión, síncope, disminución del nivel de conciencia, etc.

La cocción y evaporación con aparición de proteínas volátiles en el ambiente, puede seguirse de la aparición sobretodo de síntomas respiratorios. En el caso de crustáceos y moluscos tendremos en cuenta que pueden aparecer síntomas simplemente con la inhalación de los vapores de cocción o de las partículas desprendidas durante su manipulación.

## 6. Síndromes de reactividad cruzada

### 6.1. Síndrome de alergia a ácaros-mariscos

La reactividad cruzada “in vitro” entre mariscos, ácaros e insectos es mucho más frecuente que la reactividad cruzada clínica. De hecho es muy raro encontrar un sujeto alérgico a los crustáceos que no esté sensibilizado a los ácaros. Se cree que el sensibilizante primario son los ácaros a través de la vía inhalatoria y posteriormente van a sufrir síntomas tras la ingesta de marisco. La tropomiosina y la ubiquitina, alérgenos que está presenten en ácaros y crustáceos, serían los responsable de este síndrome (6).

### 6.2. Síndrome de alergia ave-huevo

Está producido por hipersensibilidad a la alfa-livetina o albúmina sérica del pollo. Está presente en plumas de pájaros y aves en general, carne y huevo de gallina. Estos pacientes presentan clínica respiratoria al inhalar partículas de las plumas y clínica cutánea al ingerir carne de gallina y huevo, aunque suelen tolerar pollo frito. Se ha demostrado la presencia de partículas aerotransportadas de albúmina sérica de ave en el domicilio de estos pacientes. Tienen pruebas alérgicas positivas para huevo entero y yema (7).

### 6.3. Reactividad cruzada en la carne de animales

Esta bien documentada en la literatura este tipo de reactividad cruzada, entre carnes de diferentes especies animales (ternera con oveja y cerdo), en-

tre carnes y otros alimentos de origen animal (ternera con leche, pollo con huevo) y entre carnes y epitelios de animales (cerdo con epitelio de gato, cordero con epitelio de gato, caballo con epitelio de hámster).

#### 6.4. Síndrome alfa-gal

Consiste en la aparición de reacciones sistémicas tardías tras la ingesta de carnes rojas o cuadros de anafilaxia de aparición inmediata con la aplicación del anticuerpo monoclonal Cetuximab. Se ha demostrado la presencia de IgE frente a la galactosa- $\alpha$ -1,3-galactosa (alfa-gal), que es un oligosacárido que se encuentra en las células de los mamíferos no primates, en Cetuximab (anticuerpo monoclonal usado para el tratamiento de cáncer colon-rectal, de cabeza y cuello) y en algunos tipos de garrapatas del ganado (*Amblyoma americanum* y otras). Este síndrome fue descrito en zonas endémicas de garrapatas del sureste de los EEUU, ya que el factor sensibilizante primario sería la picadura reiterada de garrapatas, aunque actualmente se ha descrito en más zonas del mundo, incluido en España. El tratamiento es una dieta de evitación de carne roja (8).

### 7. Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la realización de una minuciosa historia clínica en la que se ponga de manifiesto la aparición de los síntomas en relación directa con la ingesta de determinados alimentos de origen animal. La confirmación se realizará con las pruebas “in vivo” mediante la punción intraepidérmica con extractos comerciales estandarizados o con la realización de prick-prick con el alimento fresco. Cuando no sea posible la realización de las mismas o bien haya dudas se realizarán las pruebas “in vitro” mediante la determinación de IgE específica. Cuando exista una sospecha fundada de alergia al alimento pero presenta una historia dudosa o en el caso de una historia clínica clara y unas pruebas cutáneas negativas, se llevará a cabo la prueba de provocación controlada (prueba de oro del diagnóstico). En el caso de niños alérgicos a huevo o leche, se realizará una evaluación de tolerancia, si hace más de un año de la última reacción o presenta pruebas cutáneas negativas.

## 8. Diagnóstico diferencial

En el caso de sospecha de alergia a las PLV habrá que hacer el diagnóstico diferencial con otros procesos que puedan ser desencadenados por este alimento por mecanismo mixto como son la dermatitis atópica, el reflujo gastro-esofágico o la esofagitis y gastritis eosinofílica, o por un mecanismo no mediado por IgE como pueden ser la enteropatía, la enterocolitis, la proctitis, el síndrome de Heiner o el cólico del lactante (9).

La alergia al pescado deberá diferenciarse de las ictiosarcotoxemias como son la escombroidosis (toxicidad por histamina), ciguatera (toxicidad por ciguatoxina) o el fuguismo (por la tetrodotoxina del pez globo) y de otras reacciones de probable mecanismo inmunológico no mediadas por IgE (enterocolitis y enteropatía por proteínas).

Finalmente, tanto la alergia al pescado como al marisco deberá diferenciarse de las reacciones adversas por parásitos como el anisakis.

## 9. Pronóstico

Más del 50% de los niños con alergia al huevo lo toleran entre los 24 y los 30 meses del episodio inicial, lo cual suele ocurrir antes de los 5 años de edad. Serían indicadores de buen pronóstico la ausencia de reacciones en los últimos 24 meses, la tolerancia de alimentos cocinados con mínimas cantidades de huevo y el descenso progresivo de los niveles de IgE específica.

Aunque en la mayoría de los casos (cerca del 80%) la alergia a las PLV va a remitir de forma espontánea en meses o pocos años, serían indicadores de mal pronóstico la no tolerancia a la leche a partir de los 4 años, la polisensibilización a alimentos y la persistencia de IgE sérica elevada a caseína.

La alergia al pescado y al marisco suele ser persistente.

## 10. Tratamiento

La medida fundamental es realizar una dieta estricta de evitación del alimento, sus derivados y todos aquellos productos que lo contengan en su

composición. En los alérgicos al pescado y al marisco se deberá extremar la precaución con la inhalación de vapores.

En el caso concreto de la alergia a las PLV, la evitación es fácil en el primer año de vida, pero es más difícil a medida que el niño va creciendo (10). Los niños menores de 6 meses obligatoriamente precisan fórmula de sustitución, los mayores de 2 años no necesitarán sustitución si el aporte de calcio es el adecuado (600-800 mg/día) o en todo caso leche de soja. Los niños menores de 2 años utilizarán hidrolizados extensos de proteínas y en casos muy sensibles habría que recurrir a las fórmulas elementales de aminoácidos. En los mayores de 6 meses que no toleren los hidrolizados extensos o como alternativa a los aminoácidos se pueden usar las fórmulas de soja con la excepción de aquellos que puedan presentar intolerancia gastrointestinal con la misma. En cuanto a la leche de otros mamíferos, leche de cabra y de oveja, están disponibles para el consumo, pero debido a la alta reactividad cruzada con las PLV no se recomienda su utilización.

En los niños mayores de 4 años con alergia persistente a las PLV y en los mayores de 5 años con alergia al huevo habrá que valorar la realización de la inducción de tolerancia específica oral (SOTI).

En los alérgicos a las albúminas es recomendable la ingesta de la carne adecuadamente cocinada.

En los pacientes alérgicos al pescado, dada su variabilidad antigénica, sería también recomendable realizar pruebas de tolerancia a distintas especies, siendo más seguras aquellas cuya expresión de parvalbúmina es menor, como es el caso del cazón y el emperador o pez espada.

## 11. Anisakis

*Anisakis simplex* es un parásito nematodo de la familia anisakidae que parasita en su tercer estadio larvario las vísceras y músculos de muchos pescados, cefalópodos, crustáceos y bivalvos (Figura 1). Forma quistes en sus vísceras, cavidades y músculos. La larva vive en el pescado poco cocinado o crudo. Al ingerir el ser humano el pescado contaminado por anisakis se convierte en hospedador accidental. El parásito llega a la mucosa del aparato digestivo y puede originar distintas patologías como la anisakiosis o anisakiasis, la alergia a anisakis y la anisakiasis gastro-alérgica (cuando coexisten ambos).

Figura 1. Pez parasitado por Anisakis y cocinado. Por cortesía del Dr. Barceló



Se han descrito hasta el momento 13 alérgenos de anisakis, siendo los más importantes el alérgeno mayor (Ani s 1) con muy alta sensibilidad y especificidad, el alérgeno tipo troponina, la paramiosina (Ani s 2) y la tropomiosina (Ani s 3) responsable de la reactividad cruzada con otros invertebrados. Niveles elevados de IgE frente a la glicoproteína (Ani s 7) parece estar relacionado con infección reciente.

La anisakiasis puede provocar síntomas gástricos pocas horas tras la ingesta (epigastralgia intensa, náuseas, vómitos), intestinales (dolor abdominal, alteraciones del tránsito con estreñimiento o diarrea, obstrucción) y la forma extragastrointestinal tras perforar la pared digestiva. Los síntomas digestivos pueden ser agudos o crónicos. En ocasiones son un hallazgo accidental de la endoscopia o del tratamiento quirúrgico de otras patologías.

La alergia a anisakis es una reacción de hipersensibilidad tipo I que ocurre en un sujeto previamente sensibilizado al ingerir pescado o marisco contaminado y puede ocasionar desde urticaria y/o angioedema hasta cuadros de anafilaxia (11).

El tratamiento será el de los síntomas que presente el paciente. En los casos de clínica digestiva en ocasiones se precisa la endoscopia tanto para el diagnóstico como medida terapéutica. Actualmente el único tratamiento es la evitación. Para evitar la parasitosis la legislación Europea recomienda cocinar el pescado al menos 10 minutos a 60°C o congelarlo a -20°C durante al menos 24 horas. Se evitará la ingesta de alimentos crudos o poco cocinados.



## 12. Bibliografía

- 1) MARTIN MUÑOZ MF. et al. (2007), "Peculiaridades clínicas de la alergia a los alimentos de origen animal". En: Peláez A, Dávila IJ. Tratado de Alergología. Madrid: Ergon, pp: 879-913.
- 2) FERNÁNDEZ RIVAS M. (2009), "Food Allergy in Alergológica-2005", J Investig Allergol Clin Immunol 19 Suppl 2, pp: 37-44.
- 3) PEDROSA DELGADO M. (2011), "Diagnóstico y manejo de alergia a proteínas de leche de vaca", J Investig Allergol Clin Immunol 21, Suppl. 4 pp 12-15.
- 4) PEDROSA DELGADO M. (2013), "Alergia a pescados". En: Boyano MT, García Ara MC. Alergia a alimentos en el niño. Barcelona: mra ediciones, pp 73-87.
- 5) GÁMEZ C., et al. (2011), "Tropomyosin IgE-positive results are a good predictor of shrimp allergy", Allergy 66, pp: 1375-1383.
- 6) GÁMEZ C., et al. (2014), "New shrimp IgE-binding proteins involved in mite-seafood cross-reactivity", Molecular Nutrition & Food Research 58, pp: 1915-1925.
- 7) QUIRCE S., et al. (2004), "Alergia al huevo y síndrome ave-huevo". En: Cisteró A, Enrique E. Reactividad cruzada en alergia a alimentos. Aplicación de las técnicas de biología molecular. Barcelona: mra ediciones, pp: 63-70.
- 8) SALEH H., et al. (2012), "Anaphylactic reactions to oligosaccharides in red meat: a syndrome in evolution", Clinical and Molecular Allergy 10, pp: 1-11.
- 9) RODRÍGUEZ ÁLVAREZ M., et al. (2010), "Alergia a proteínas de la leche de vaca". En: Fernández Rivas M et al. Recomendaciones y algoritmos de práctica clínica de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Guía Alergia a alimentos. Madrid: Equalmás 5, S. L., pp: 17-24.
- 10) GARCÍA ARA MC. (2013) "Alergia a proteínas de leche de vaca", En: Boyano MT, García Ara MC. Alergia a alimentos en el niño. Barcelona: mra ediciones, pp: 29-53.

- 11) AUDICANA MT., et al. (2008), "Anisakis simplex: from obscure infectious worm to inducer of immune hypersensitivity", *Clin Microbiol Rev* 21, pp: 360-379.





# Capítulo 14. Dermatitis atópica. Causas, síntomas y tratamiento

**Miguel Ángel Muñoz Muñoz, Carmen Laura Cañada Peña.**  
Unidad de Alergología. Complejo Hospitalario de Jaén.



## 1. Concepto. Epidemiología

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

Su prevalencia oscila entre el 15-30% en niños y el 2-10% en adultos.

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.

El curso de la dermatitis atópica es variable. A pesar de su benignidad puede afectar considerablemente el sueño y las actividades cotidianas.

El curso clínico suele guardar cierta variación estacional, mejorando generalmente en verano y empeorando en invierno y primavera.

Su etiología no queda aún clara, considerándose factores inmunológicos, genéticos y ambientales.

Puede ser el escalón inicial de la llamada “marcha atópica”, apareciendo con posterioridad alergia alimenticia y respiratoria (rinitis y/o asma).

## 2. Etiopatogenia

La etiología y patogénesis de la DA no están claras. Diferentes factores, tanto inmunológicos como de otra índole pueden desempeñar un papel importante en la aparición de esta enfermedad.

### 2.1. Factores inmunológicos

Se han detectado sobre todo alteraciones de la inmunidad celular. Existe una clara anomalía en la inmunorregulación de los linfocitos T a favor de los Th2, productores de IL-4, IL-5, IL-13, que explicaría la producción de IgE, la eosinofilia y el infiltrado tisular de eosinófilos.

También se ha observado una alteración de la respuesta a la sensibilidad retardada, un aumento de 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 los neutrófilos.

## 2.2 Factores no inmunológicos

### 2.2.1 Factores Genéticos

Hay una clara asociación familiar en los casos de DA, probablemente mediante un patrón autosómico dominante con expresividad variable. La afectación de uno de los padres supone un factor de riesgo para padecer la enfermedad, triplicándose la probabilidad si ambos están afectados.

### 2.2.2. Factores de Exposición

#### **Alérgenos:**

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

El papel de los alimentos en la DA es controvertido. No parece existir una clara relación entre la presencia de DA con la sensibilización alimentaria. Los alimentos que con mayor frecuencia son positivos en pruebas cutáneas o en determinación de IgE específica son los frutos secos, leche de vaca y el huevo.

No suele mejorar la dermatitis, después de dietas de exclusión de alimentos supuestamente implicados.

#### **Irritantes**

La sudoración excesiva es un desencadenante habitual de brotes de DA.

Los tejidos de lana, fibras sintéticas, algunos jabones y desinfectantes, pueden contribuir a la presentación de brotes agudos.

#### **Agentes microbianos**

Es frecuente encontrar en la piel con DA la colonización por *Estafilococos Aureus* (hasta en un 90% de las lesiones).

#### **Factores climáticos y estacionales**

El clima húmedo y templado es beneficioso, favoreciéndola humidificación de la piel. El frío y la sequedad son perjudiciales.

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

#### **Factores psicológicos y emocionales**

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

La DA se asocia a personalidades hiperactivas, ansiosas y con problemas de sueño.

### 3. Clínica

La sintomatología se presenta en el primer año de vida en un 60% de los casos y en un 83% antes de los 5 años de edad, observándose que solo un tercio de los pacientes queda libre de síntomas durante la adolescencia.

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

El prurito es un síntoma fundamental de la DA, de forma que muchas lesiones son secundarias al rascado.

Los desencadenantes del prurito son el calor, el sudor, la lana, los detergentes y jabones, el estrés emocional, las infecciones, el alcohol y algunos alimentos.

La morfología y aspecto de las lesiones varía a lo largo del proceso evolutivo (agudo, subagudo o crónico).

No existe una lesión patognomónica de la enfermedad. Suele existir un polimorfismo lesional que incluye eritema, edema, pápulas, vesículas, costras, descamación y liquenificación.

La distribución y aspecto de las lesiones varía según la edad.

#### 3.1. Fase de lactante

Incluye desde los 2 meses a los 2 años de vida. Las lesiones se suelen localizar en mejillas, respetando el triángulo nasolabial (Fig.1). También puede afectar al tronco, cuero cabelludo y superficies extensoras de las extremidades.

La existencia de lesiones en área del pañal, indica con alta probabilidad una sobreinfección por candidas.



Fig. 1. Dermatitis atópica del lactante. Lesiones agudas en mejilla



### 3.2. Fase infantil

Abarca el periodo desde los 2 a los 12 años. Las lesiones más frecuentes suelen ser de características subagudas, con placas eritematosas, descamativas, escoriaciones y sobre todo liquenificación secundaria al rascado pertinaz. Se suelen localizar en huecos antecubital y poplíteo, muñecas, tobillos, cuello y cara, principalmente en zonas perioral y periorbitaria (Fig.2).

Fig. 2. Lesiones de dermatitis atópica en hueco poplíteo. Signos de sobreinfección bacteriana (flecha)



### 3.3. Fase adulto

Incluye desde la adolescencia en adelante.

Las lesiones son de aspecto evolucionado, con predominio de liquenificación, engrosamiento cutáneo y xerosis.

Las localizaciones predilectas son los huecos antecubital y poplíteo, manos, párpados y cuello.

## 4. Diagnóstico

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

En 1980 Hanifin y Rajka, establecieron los criterios diagnósticos mayores y menores de la DA, universalmente aceptados. Para llegar al diagnóstico deben cumplirse 3 de los 4 criterios mayores y 3 de los 23 menores (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios diagnóstico 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
- Queilitis
- Conjuntivitis recurrente
- Queratocono
- Catarata subcapsular anterior
- Pliegue 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
- Inmunidad celular alterada
- Tendencia a dermatitis inespecífica 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 1990 un grupo de trabajo del Reino Unido, propuso unos criterios simplificados, y posteriormente validados, que ofrecen una mayor capacidad discriminatoria que los criterios de Hanifin y Rajka (Tabla 2).

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

**Prurito cutáneo en los últimos 12 meses y 3 o más de los siguientes hallazgos:**

- Historia de dermatitis flexural o en las mejillas en niños < 10 años
- Historia personal de asma o rinitis alérgica (o antecedentes de atopía en un familiar de 1er 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 > de 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). Tiene presente criterios objetivos, como la extensión e intensidad de las lesiones y criterios subjetivos como el 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 evaluado sobre lesiones representativas que puntúa de 0 a 3 (eritema, edema/pápulas, exudación /costras, excoriaciones, liquenificación y xerosis.)
- El componente C mide la repercusión funcional, sumando las valoraciones de la intensidad de los parámetros subjetivos: prurito e insomnio, puntuando entre 0 y 10 para cada uno de ellos.

## 6. Diagnóstico diferencial

Existen diversas enfermedades cutáneas con las que hay que establecer diagnóstico diferencial (Tabla 3).

Tabla 3. Diagnóstico diferencial de la dermatitis atópica

### **Dermatosis crónicas**

- Dermatitis seborreica
  - Dermatitis de contacto (irritativa o alérgica)
  - Eccema numular
  - Dermatitis del pañal
  - Psoriasis
  - Ictiosis vulgar
  - Liquen simple
- 

### **Enfermedades congénitas**

- Síndrome de ataxia – telangiectasia
  - Síndrome de Netherton
  - Queratosis folicular o enfermedad de Darier
  - Displasia ectodérmica anhidrótica
- 

### **Enfermedades infecciosas**

- Sarna o escabiosis
  - Dermatofitosis
  - Dermatitis asociada a VIH
- 

### **Enfermedades malignas**

- Linfoma de células T (micosis fungoide. Síndrome de Sézary)
- 

### **Enfermedades inmunológicas**

- Dermatitis herpetiforme
- Enfermedad injerto contra huésped
- Dermatomiositis

### **Inmunodeficiencias**

- Síndrome de Hiper IgE
  - Síndrome DiGeorge
  - Inmunodeficiencia combinada severa
  - Síndrome de Wiskott - Aldrich
- 

### **Enfermedades metabólicas**

- Fenilcetonuria
  - Déficit de zinc
  - Déficit de piridoxina y niacina
  - Déficit de carboxilasa
- 

## **7. Tratamiento**

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

### **7.1. Medidas generales**

Es necesario la existencia de una buena relación médico/ paciente o con sus familiares.

Es fundamental una información detallada de la enfermedad, su evolución y de las pautas de tratamiento.

Es fundamental la eliminación de todos los desencadenantes del prurito: tejidos de lana, fibra sintética, ropas ajustadas, sudoración excesiva, contacto con detergentes, alimentos liberadores de histamina, etc.

Deben evitarse las dietas restrictivas extensas, que conllevan una alteración en la calidad de vida del paciente.

Sólo se deben evitar aquellos alimentos con pruebas cutáneas o IgE específica positivas, frente a ellos y que se constate empeoramiento de los síntomas tras la realización de test de provocación. En los niños pequeños, es necesario retrasar la introducción de alimentos como la leche de vaca y el huevo al menos hasta el año de edad.

No son aconsejables los baños prolongados con agua muy caliente y debe aplicarse aceites para retener la humedad cutánea. El secado se realizará por presión suave de la toalla, evitando la fricción. Hay que evitar jabones alcalinos. La hidratación con leches corporales y cremas debe realizarse varias veces al día.

## 7.2. Fármacos

### 7.2.1. Antihistamínicos

Son un pilar básico en el control del prurito.

Se recomienda el uso de un antihistamínico sedativo por la noche (Hidroxizina o dexclorfeniramina) y uno no sedativo durante el día (cetiricina, ebastina, bilastina, etc.)

Deben evitarse los antihistamínicos tópicos por la frecuencia con que producen sensibilización cutánea.

### 7.2.2. Corticoides tópicos

Son el tratamiento de elección y su adecuado manejo tiene suma importancia, por lo que desarrolla en un apartado final de este capítulo.

### 7.2.3. Corticoides orales

Se utilizan cuando hay lesiones cutáneas muy extensas, en los casos graves o de difícil control.

Deben realizarse pautas cortas descendentes.

### 7.2.4. Antibióticos

Deben usarse antibióticos sistémicos (cloxacilina, amoxi-clavulánico, cefalosporinas o macrólidos) en infecciones extensas por *Stafilococcus Aureus*.

También pueden usarse antibióticos tópicos (ácido fusídico o mupirocina) en lesiones sobreinfectadas con exudación, costras melicéricas (Fig. 2) y pústulas.

En los lactantes es frecuente encontrar sobreinfecciones fúngicas a nivel facial y zonas del pañal, siendo útil el tratamiento con ketoconazol.

Fig. 2. Lesiones de dermatitis atópica en hueso poplíteo. Signos de sobreinfección bacteriana (flecha)



#### 7.2.5. Inmunomoduladores

- Ciclosporina A: Es un inmunosupresor inhibidor de la calcineurina, proteína intracelular necesaria para iniciar la transcripción de citocinas. Se utiliza en casos graves de DA con importante corticodependencia. Su principal problema es la nefrotoxicidad.
- Tacrolimus: Es también un macrólido inhibidor de la calcineurina que inhibe la transcripción y liberación de numerosas citocinas derivadas de los linfocitos T. También bloquea la activación de múltiples células (mastocitos, basófilos, eosinófilos etc).

Se aplica de forma tópica y su principal efecto secundario es el eritema y quemazón local durante los primeros días del tratamiento. No produce atrofia cutánea.

- Pimecrolimus: Macrólido tópico inhibidor de la calcineurina, con un mecanismo de acción similar al anterior.
- Inmunoterapia específica con alérgenos: No está demostrada su eficacia en DA, aunque en algunos estudios se observa reducción del eccema tras el tratamiento con inmunoterapia específica frente a ácaros.
- Inmunoglobulinas: La IgG tiene propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras cuando se administra a altas dosis.
- Omalizumab: Es un anticuerpo monoclonal anti-IgE. Aunque todavía no se contempla su indicación en DA, su uso en algunos pacientes ha dado buenos resultados.



### 7.3. Fototerapia

La combinación de rayos UVA con psolarenos orales es eficaz en pacientes con enfermedad grave. En algunos pacientes se puede observar un efecto rebote, siendo necesario mantener el tratamiento durante largos periodos de tiempo o combinarlo con corticoides sistémicos.

## 8. Corticoides tópicos: Elección y Manejo

Los corticoides tópicos son los fármacos de elección en el tratamiento de la DA. Sus efectos sobre la piel son múltiples: Antiinflamatorio, vasoconstrictor, inmunosupresor y antiproliferativo.

Los factores determinantes del tratamiento tópico con corticoides son: LA PIEL, EL PRINCIPIO ACTIVO, EL VEHÍCULO y la TÉCNICA DE APLICACIÓN.

### 8.1. La piel

El grosor del estrato córneo y el contenido en anejos son distintos en función de la región anatómica, lo que explica las diferencias de absorción de las diversas zonas cutáneas (Tabla 4).

Tabla 4. Regiones anatómicas ordenadas de mayor a menor grado de absorción de corticoides tópicos

- Mucosas
- Escroto
- Párpados
- Cara
- Pecho y espalda
- Brazos y muslos
- Antebrazos y piernas
- Dorso de manos y pies
- Palmas y plantas
- Uñas

En los niños, debido a la mayor proporción superficie/peso corporal y a la finura de su tegumento, el riesgo de presentar efectos secundarios locales y sistémicos es más elevado. Los ancianos son más susceptibles de presentar atrofia, estrías y púrpuras.

Por otra parte las lesiones extensas y húmedas facilitan la absorción, mientras que las secas e hiperqueratósicas la dificultan.

## 8.2. Principio activo: Potencia

Depende de las características de la molécula, la concentración a la que se halla y el vehículo utilizado.

Con el fin de establecer una estandarización en cuanto a la potencia antiinflamatoria, se han desarrollado sistemas de clasificación. En Europa se clasifican en cuatro grupos: baja, media, alta y muy alta (Tabla 5).

La potencia a elegir depende de la zona a tratar y del tipo de lesiones (Tabla 6).

Tabla 5. Potencia de los diferentes corticoides tópicos comercializados en España

POTENCIA	PRINCIPIO ACTIVO	
Grupo I BAJA	Fluocortina 0.75%	Hidrocortisona acetato 1 y 2.5%
Grupo II MEDIA	Clobetasona 0.05% Fluocinolona acetónido 0.01%	Hidrocortisona aceponato 0.1% Hidrocortisona butirato 0.1%
Grupo III ALTA	Beclometasona dipropionato 0.025 y 0.1% Betametasona valorato 0.05 y 0.1% Budesonida 0.025%	Fluocinolona acetónido 0.025% Metilprednisolona aceponato 0.1% Mometasona furoato 0.1% Prednicarbato 0.25%
Grupo IV MUY ALTA	Clobetasol propionato 0.05% Diflucortolona valerato 0.3%	Fluocinolona acetónido 0.2% Halometasona 0.05%

Tabla 6. Potencia que debe tener el corticoide tópico según el área de aplicación

ZONA ANATÓMICA	POTENCIA
Mucosas, genitales, párpados, cara y zona interna de los muslos	Baja o intermedia
Pliegues, áreas de flexión, zona interna de brazos y cuero cabelludo	Media - alta. Reducir la potencia tan pronto como sea posible
Pecho y espalda, brazos, muslos, piernas, dorso de manos y pies	Intermedia alta o muy alta durante periodos cortos de tiempo
Codos, rodillas, palmas, plantas y uñas	Alta - muy alta

### 8.3. Vehículo

Su elección es tan importante como la del principio activo, ya que condiciona la efectividad del tratamiento, al influir en la absorción y la duración de la acción (Tabla 7).

Ambos condicionantes son mayores cuanto más graso sea el excipiente.

Tabla 7. Recomendaciones al elegir forma galénica del corticoide tópico

FORMA GALÉNICA	COMPOSICIÓN	INDICACIONES	
		POR LOCALIZACIÓN	POR PATOLOGÍA
Ungüento	Casi exclusivamente grasa	Palmas y plantas	Lesiones Liquenificadas Costrosas Profundas Crónicas
Pomada	Gran cantidad de grasa y poca agua	Palmas y plantas Tronco Zonas de extensión de extremidades	Lesiones Liquenificadas Costrosas Profundas Crónicas
Crema	Más agua que las pomadas	Zonas intertriginosas Cara Zonas de flexión de extremidades	Lesiones Húmedas Inflamatorias agudas Extensas
Soluciones	No contiene grasa. El vehículo es alcohol o agua	Zonas pilosas Cuero cabelludo Zonas intertriginosas Cara	Lesiones Exudativas Superficiales Inflamatorias agudas Infectadas
Aerosoles y espumas	En solución con un gas propelente	Zonas pilosas	Dermatitis extensas Quemaduras solares

#### 8.4. Técnica de aplicación

La hidratación cutánea, si es correcta facilita la penetración del fármaco hasta diez veces más en algunos casos. Los excipientes grasos y la urea también favorecen la hidratación.

Las curas oclusivas también ayudan a la penetración y eficacia del principio activo. Sin embargo también potencian los efectos adversos, al incrementar la absorción sistémica. El tiempo de oclusión no debe exceder las 12 horas.

## 9. Bibliografía recomendada

- 1) BIEBER R, et al. (2007), «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 Pelaez A, Davila 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, pp. 266-278.
- 5) MCALEER MA, et al. (2013), «The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease», *J Allergy Clin Immunol* 131, pp. 280-291.
- 6) BARBAROT S, et al. (2013), «Therapeutic patient education in children with atopic dermatitis: position paper on objectives and recommendations», *Pediatr Dermatol* 30, pp. 199-206.





# Capítulo 15. Diagnóstico y tratamiento de la dermatitis de contacto

**Miguel Ángel Muñoz Muñoz, Carmen Laura Cañada Peña.**  
Unidad de Alergología. Complejo Hospitalario de Jaén.





## 1. Dermatitis de contacto: concepto, definición y tipos

El término dermatitis de contacto hace referencia a un trastorno inflamatorio polimorfo de la piel, ocasionado por el contacto de la misma con sustancias externas. Se trata de una patología muy frecuente en la práctica diaria. Afecta a cualquier grupo de edad y además puede tratarse de un problema laboral, especialmente en algunas profesiones (cocineros, peluqueros, albañiles, industria metalúrgica, etc...).

Desde el punto de vista patogénico existen dos formas principales de dermatitis de contacto:

- Dermatitis de contacto irritativa (DCI).
- Dermatitis de contacto alérgica (DCA).

Además existen formas peculiares de dermatitis de contacto como son la fotodermatitis y la dermatitis proteica de contacto.

### 1.1. Dermatitis irritativa de contacto

Es un proceso inflamatorio de la piel producido por el efecto tóxico o irritativo (único o reiterado) de una sustancia externa (detergentes, jabones, etc.), sin que haya una respuesta inmunológica implicada.

Es la forma más frecuente de dermatitis de contacto (aproximadamente el 80% de los casos). Existe mayor vulnerabilidad en aquellos individuos con una barrera cutánea deficiente por una pérdida transepidérmica de agua. El agua y la humedad pueden contribuir a la cronificación del proceso.

La localización preponderante de este tipo de dermatitis, es en el dorso de las manos o en espacios interdigitales. Los pacientes suelen referir sensación de quemazón o dolor, más que prurito.

### 1.2. Dermatitis alérgica de contacto

La dermatitis alérgica de contacto es un proceso inflamatorio de la piel de base inmunológica que se produce como respuesta frente a la interacción de esta con diversas sustancias a las que el paciente se encuentra previamente sensibilizado. (Los principales contactantes por su frecuencia en nuestro medio y el lugar donde habitualmente se encuentran se exponen en el anexo 1).

Inmunológicamente corresponde a un mecanismo de hipersensibilidad tipo IV de la clasificación de Gel y Coombs o de mediación celulara través de los linfocitos T. Los alérgenos suelen ser de bajo peso molecular y se comportan como haptenos, precisando de una proteína transportadora (carrier), para ser inmunológicamente activos.

Manifestaciones Clínicas: las lesiones en este tipo de dermatitis son de aparición tardía tras el contacto: 24,48 y hasta 96 horas después. Se caracterizan por ser muy pruriginosas. El aspecto de dichas lesiones puede ser de tres formas:

- **Aguda:** Eritema, edema y lesiones pápulo-vesiculosas.
- **Subaguda:** Eritema y descamación.
- **Crónica:** con predominio de placas liquenificada y fisuración que pueden ser dolorosas y, por tanto, difíciles de diferenciar de la dermatitis irritativa de contacto.

La localización de este tipo de lesiones adquiere gran importancia a la hora de sospechar de un posible agente etiológico.

### 1.3. Formas peculiares de dermatitis de contacto: fotodermatitis y dermatitis proteica de contacto

#### 1.3.1. Fotodermatitis

Aquellos procesos de inflamación cutánea querequieren para su producción la acción de la luz. Se pueden clasificar en fototóxicas y fotoalérgicas.

Las FOTOTÓXICAS no requieren de sensibilización previa. Las lesiones aparecen de forma inmediata, y afectan a todos los individuos expuestos siempre que la concentración de la sustancia y el tiempo de exposición sean suficientes. Las zonas lesionadas pueden ser en todo similares a una quemadura solar, o incluso pueden llegar a presentar ampollas. En muchas ocasiones dejan una pigmentación residual.

Los principales agentes fototóxicos de contacto son las Furocumarinas, presentes en multitud de plantas: higueras, cítricos, zanahorias, apio, perejil etc. Otros agentes productores relevantes son los alquitranes de hulla, en pacientes con exposición laboral (asfaltado de carreteras) o bien en tratamientos farmacológicos cutáneos (psoriasis).

Las FOTOALÉRGICAS requieren de sensibilización previa a una determinada sustancia que por acción de la luz se convertirá en antígeno. Las lesiones son pruriginosas y polimorfas, como en cualquier DAC. Afectan solo a zonas fotoexpuestas.

Los principales agentes causales son los protectores solares, antiinflamatorios tópicos (ketoprofeno) y algunos componentes de perfumes (almizcle y aceite de sándalo).

### 1.3.2. *Dermatitis proteica de contacto*

Se considera dermatitis proteica de contacto a aquellas lesiones ecematosas crónicas que aparecen por lo general en manipuladores de alimentos y que empeoran de forma significativa en contacto con el alérgeno proteico.

El mecanismo patogénico no está bien definido, aunque parece deberse a una combinación de hipersensibilidad inmediata y tardía. Se diagnostica por historia clínica, y prick-test positivo frente a la sustancia sospechosa. Las pruebas epicutáneas suelen ser negativas.

## 2. **Dermatitis de contacto: diagnóstico**

El diagnóstico de la dermatitis de contacto en sus dos formas principales (DCI y DCA) se basa en una detallada historia clínica que debe recoger antecedentes personales y familiares, medicamentos tópicos y objetos, sustancias de higiene y cuidado de uso cotidiano. Hay que prestar especial atención al ambiente laboral del paciente (profesión, relación temporal con los síntomas, materiales empleados) y en sus aficiones. La exploración física y la localización de las lesiones, sobre todo en el caso de la dermatitis alérgica de contacto (DCA), podrá orientar sobre los alérgenos implicados (tabla1).

Tabla 1. Localización de las lesiones en la DCA

DCA. Localización mas frecuente de las lesiones según contactante
<ul style="list-style-type: none"><li>• Manos: guantes, bisutería, relojes, plantas, material laboral ( metales, maderas...)</li><li>• Cuero cabelludo y cara: productos para el pelo, tintes, cosméticos, sombreros.</li><li>• Párpados: cosméticos, colirios, sustancias empleadas en las manos ( laca de uñas ).</li><li>• Pabellón auricular: pendientes, cosméticos, perfumes, medicamentos otológicos, gafas.</li><li>• Labios: dentífricos, lápiz de labios, material de odontología.</li><li>• Cuello: collares, perfumes.</li><li>• Tronco: cremas solares, broches, tintes de ropa, cosméticos, elásticos de ropa.</li><li>• Axilas: desodorantes, perfumes.</li><li>• Genitales: preservativos, antisépticos, cremas anticonceptivas.</li><li>• Piernas: remaches metálicos, elásticos.</li><li>• Pies: zapatos, hebillas, suelas.</li></ul>

En la DCA la confirmación del diagnóstico e identificación de la sustancia implicada se llevará a cabo mediante la realización de pruebas epicutáneas. En la DCI en ocasiones es necesario realizar las pruebas epicutáneas como diagnóstico diferencial con DCA para descartar la sensibilización a contactantes sin olvidar que en algunos casos ambas pueden llegar a coexistir.

**Las pruebas epicutáneas** son el procedimiento de elección para el estudio de pacientes con DCA. Se trata de un método diagnóstico realizado por el dermatólogo o alergólogo que consiste en aplicar pequeñas cantidades, estandarizadas en un vehículo apropiado, de las sustancias más frecuentemente implicadas en DCA y de las que se sospeche que puedan estar en relación con el cuadro (tras la realización de una serie de preguntas dirigidas). Se pueden aplicar utilizando series preparadas (tabla2) o bien mediante cámaras Finn(más utilizadas en investigación). Dichas sustancias se aplican generalmente en la espalda del paciente en oclusión y han de per-

manecer en contacto sin destapar durante 48 horas, momento en el que se retiran los parches y se realiza una primera lectura, que se repetirá a las 96 horas de haber colocado los parches (algunos alérgenos se positivizan hasta 4 días después del inicio de la prueba). (Imagen 1).

Tabla 2. Ejemplo de batería estándar de alérgenos de contacto

Batería de contactantes estandar	
• Sulfato de níquel	• Mezcla de goma negra
• Alcoholes de lana	• Kathon CG
• Sulfato de neomicina	• Quaternium-15
• Dicromato potásico	• Mercaptobenzotiazol
• Mezcla de caínas	• P-fenilendiamina
• Mezcla de perfumes	• Formaldehido
• Colofonia	• Mezcla de mercapto
• Resina epoxi	• Tiomersal
• Mezcla de quinoleinas	• Mezcla de tiuramio
• Bálsamo de Perú	• Diazolidinil urea
• Diclorhidrato de etilendiamina	• Imidazolidinil urea
• Cloruro de cobalto	• Budesonida
• Resina-p-tert-butilfenol fomaldehido	• Tixocortol-21-pivalato
• Mezcla de parabenos	• Hidrocortisona-17-butirato
• Mezcla de carbos	

Imagen 1. True Test en paciente con dermatitis alérgica de contacto



La prueba será positiva si se desencadena una reacción alérgica en la zona de contacto de los alérgenos, que se manifestará por la presencia de eritema (+), edema, pápulas y vesículas (++) o intenso eritema, infiltración y vesiculación coalescente (+++).

Si las pruebas epicutáneas nos dan un resultado positivo habrá que valorar la relevancia clínica real de esta respuesta teniendo en cuenta el proceso por el que el paciente nos consulta, hay que tener en cuenta que a menudo existen resultados falsos positivos o que carecen de relevancia clínica en el momento del estudio. Son recomendables las series de alérgenos que incluyan productos de peluquería, cosméticos, metales, plásticos y pegamentos, aceites, refrigerantes, textiles y productos del calzado pero lo adecuado es optimizar la serie empleada según la sospecha clínica.

Tabla 3. Ejemplo de batería de Metales y Ejemplo de batería de Cosméticos/Peluquería

Batería de contactantes Metales		Batería de contactantes de Peluquería	
• Oxido de Cobre	• Titanio 1%	• p-Aminodifenilamina	• Hidroquinona
• Amonio tetracloroplatinato	• Titanio 5%	• p-Aminofenol	• Mercaptobenzotiazol MBT
• Cobre sulfato 0.25%	• Mercurio amoniacal cloruro	• Amonio persulfato (agua)	• Niquel sulfato
• Cobre sulfato 1%	• Vanadio 2.5%	• Amonio tioglicolato	• O-Nitro-p-fenilendiamina
• Cadmio	• Aluminio cloruro	• Bálsamo de Perú	• Pirogalol
• Mercurio cloruro	• Zinc	• Cloroacetamida	• Resorcinol
• Paladio cloruro	• Vanadio 0.1%	• Cobalto cloruro	• Tetrametiluram disulfuro TMTD
• Sodio tiosulfato	• Vanadio 1%	• (PPDA)p-fenilendiamina	• 1,4-Fenilendiamina dihidrocloruro
• Plata nitrato	• Niobio	• Formaldehído (agua)	• 2,5-Diaminotolueno sulfato
• Amonio hexacloroplatinato	• Latón	• Glicerilo monotioglicolato	• Quaternium 15 (Dowicil 200 ®)
• Cobalto cloruro	• Titanio 1% polvo	• Hidrógeno peróxido (agua)	
• Potasio dicromato	• Aluminio polvo		
• Niquel sulfato			

El **fotopatch test** es otra prueba a utilizar si se sospecha eczema fotoalérgico. Se aplican series de fotoalérgenos de forma duplicada y se irradia una de las series con rayos ultravioleta A. El procedimiento de lectura es igual que el de las pruebas epicutáneas comparando las dos series.

En el caso de sospecha de dermatitis proteica de contacto, tipo especialmente importante por su frecuente aparición en el entorno laboral (cocineros, floristas, trabajadores sanitarios), resulta interesante la realización de **pruebas de hipersensibilidad tipo I**. Como ya se ha comentado en este capítulo en este tipo de dermatitis coexisten mecanismos de hipersensibilidad inmediata (tipo I) y tardía (tipo IV).

### 3. Dermatitis de contacto: tratamiento

Como norma general el tratamiento de la dermatitis de contacto se basará en dos pilares fundamentales: la prevención, para evitar la aparición de la dermatitis, y el tratamiento de las lesiones una vez que están se han producido.

El cuidado de la piel con una correcta hidratación y el mantenimiento de su integridad en las zonas expuestas a diferentes sustancias deben acentuarse en los pacientes con antecedentes de dermatitis de contacto.



## 3.1. Prevención

### 3.1.1. *Dermatitis de irritativa de contacto*

La medida principal es la protección de la piel de los irritantes que deben haber sido reconocidos previamente como factores desencadenantes y perpetuadores de este proceso. Es necesario hacer énfasis en la evitación de estos agentes irritantes en el hogar, trabajo y actividades personales.

La protección con guante, ropa específica y cremas barrera son una medida a tener en cuenta cuando la evitación no es posible, siendo aconsejable en el caso de la utilización de guantes que estos posean un forro de algodón, quitándolos de forma regular, evitando que la sudoración agrave la dermatitis existente. En el caso de una exposición profesional el tipo de guantes protectores dependerá de la sustancia irritante implicada.

### 3.1.2. *Dermatitis de contacto alérgica*

El tratamiento fundamental es la evitación del contacto con el alérgeno o alérgenos responsables, sus fuentes y otras sustancias que puedan producir reactividad cruzada. Se debe informar adecuadamente, al paciente entregando hojas explicativas de cada alérgeno, los productos donde éste pueda estar presente y las alternativas existentes.

La protección con guantes se puede aconsejar cuando la evitación del alérgeno no es posible teniendo en cuenta las mismas consideraciones que en las dermatitis de contacto irritativas.

## 3.2. Tratamiento de las lesiones

El tratamiento de las lesiones dependerá de su estadio, localización y los signos clínicos presentes individualizándolo en cada paciente. Los corticoides tópicos, y en casos excepcionales sistémicos, serán por su poder antiinflamatorio, vasoconstrictor local, inmunomodulador, inmunosupresor, antiproliferativo, apoptótico, antiapoptótico y antipruriginoso la base del tratamiento.

Los corticoides se prescribirán teniendo en cuenta su potencia (tabla 1). La potencia en el tratamiento tópico con corticoides no sólo dependerá de la molécula, sino también del vehículo en la que viene formulada: así, por lo general, formulaciones más grasas, como las pomadas y ungüentos son más potentes que las más fluidas, como las lociones, emulsiones y cremas.

La pauta ideal incluiría un corticoide de suficiente potencia para controlar el proceso minimizando los efectos secundarios, en una formulación y excipiente que sea adecuado a la zona a tratar, la edad del paciente y sus antecedentes personales (tabla 4). En líneas generales, los corticoides tópicos nunca deberían mantenerse más allá de las 4 semanas (2 semanas en el caso de corticoides potentes o muy potentes).

Durante la fase aguda 1 o 2 aplicaciones diarias serán suficientes para controlar el proceso. En algunos casos puede plantearse tratamiento de mantenimiento (dermatosis crónicas) con pautas de corticoides de fin de semana y tratamiento concomitante emolientes y fármacos ahorradores de corticoides como los inhibidores de la calcineurina (tacrolimus, pimecrolimus) optimizando la eficacia, seguridad y facilidad de cumplimiento.

Tabla 4. Corticoides tópicos según su potencia de acción

Potencia muy alta (Clase I europea / IV alemana / I estadounidense)	Potencia moderada (Clase III europea / II alemana / IV/V estadounidense)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Dipropionato de betametasona 0,05% gel (vehículo optimizado), pomada (vehículo optimizado)</li> <li>Propionato de clobetasol 0,05% crema, espuma, gel, loción, pomada, champú, spray</li> <li>Diflorasona diacetato 0,05% pomada (vehículo optimizado)</li> <li>Valerato de diflucortolona 0,3% crema, pomada</li> <li>Fluocinónido 0,1% crema</li> <li>Acetonido de fluocinonolona 0,2% crema, pomada</li> <li>Halcinónido 0,1% crema, pomada, solución</li> <li>Propionato de halobetasa 0,05% crema, pomada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dipropionato de aicometasona 0,05%* crema, pomada</li> <li>Dipropionato de beclometasona 0,025% loción</li> <li>Salicilato de beclometasona 0,025% crema, loción</li> <li>Benzoato de betametasona 0,025% crema, pomada</li> <li>Dipropionato de betametasona 0,05% loción</li> <li>Valerato de betametasona 0,1% y 0,05% crema, foam, loción, 0,025% pomada</li> <li>Butirato de clobetasona 0,05% crema, pomada</li> <li>Desoximetasona 0,05% crema, pomada</li> <li>Acetonido de fluocinolona 0,1%* y 0,00625%* crema, pomada, solución</li> <li>Butilfluocortina 0,75% crema, pomada</li> <li>Pivalato de flumetasona 0,2% crema, pomada</li> <li>Flurandrenolona 0,0125% crema, loción</li> <li>Halometasona 0,05% crema</li> <li>Aceponato de hidrocortisona 0,127% crema, pomada</li> <li>Butirato de hidrocortisona 0,1% crema, loción, pomada</li> <li>Valerato de hidrocortisona 0,2% crema, pomada</li> <li>Furoato de mometasona 0,1% crema, loción</li> <li>Prednicartrato 0,1% crema, pomada</li> <li>Acetonido de triamcinolona 0,2% spray, 0,1% and 0,04% crema, pomada</li> </ul>
Potencia alta (Clase II europea / III alemana / II-III estadounidense)	Potencia baja (Clase IV europea / I alemana / VI/VII estadounidense)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Amcinónido 0,1% crema, pomada</li> <li>Dipropionato de beclometasona 0,025% pomada</li> <li>Benzoato de betametasona 0,025% gel</li> <li>Dipropionato de betametasona 0,05% crema (vehículo optimizado), gel, loción (vehículo optimizado), pomada</li> <li>Valerato de betametasona 0,1% y 0,05% pomada</li> <li>Budesonida 0,25% crema, loción, pomada</li> <li>Desónido 0,05%* crema, espuma, gel, loción, pomada</li> <li>Desoximetasona 0,25% crema, pomada</li> <li>Diacetato de diflorasona 0,05% crema (vehículo optimizado), pomada</li> <li>Acetonido de flucorolona 0,025% pomada, 0,2% crema</li> <li>Acetonido de fluocinolona 0,25% y 0,2%* crema, pomada</li> <li>Fluocinónido 0,05% crema, gel, pomada, solución</li> <li>Flurandrenolona 0,05%* crema, pomada</li> <li>Propionato de fluticasona 0,05%* crema, loción, 0,005% pomada</li> <li>Halcinónido 0,01% crema, pomada, solución</li> <li>Aceponato de metilprednisolona 0,1% crema, emulsión, pomada</li> <li>Furoato de mometasona 0,1% pomada</li> <li>Prednicartrato 0,25% crema, pomada, solución</li> <li>Acetonido de triamcinolona 0,5% y 0,1% pomada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dexametasona 0,2% and 0,1% crema, gel, loción, pomada</li> <li>Acetonido de fluocinolona 0,0025% crema, espuma, solución</li> <li>Acetato de hidrocortisona/Hidrocortisona 1,0% y 0,5% crema</li> <li>Acetato de metilprednisolona 0,25% crema, pomada</li> <li>Acetonido de triamcinolona 0,025% crema, loción</li> </ul>

## 4. Bibliografía recomendada

- 1) GARCÉS SOTILLOS, M.M. et al. (2007) «Dermatitis de contacto. Generalidades», en Peláez A, Dávila IJ (eds.), Tratado de Alergología, Tomo II, Madrid, Ergon, pp.1101-1122.
- 2) GASTAMINZA, G. et al. (2007) «Dermatitis de contacto. Principales grupos contactantes», en Peláez A, Dávila IJ (eds.), Tratado de Alergología, Tomo II, Madrid, Ergon, pp.1123-1146.
- 3) GARCÍA, J.L. et al (2007), «Dermatitis de contacto ocupacional», en Peláez A, Dávila IJ (eds.), Tratado de Alergología, Tomo II, Madrid, Ergon, pp.1147-1168.
- 4) GONZALO, M.A. et al. (2007), «Dermatitis de contacto inducida por medicamentos en Peláez A, Dávila IJ (eds.), Tratado de Alergología, Tomo II, Madrid, Ergon, pp.1169-1196.
- 5) GREENSPOON, J. et al. (2013), «Allergic and photoallergic Contact Dermatitis: A10 -year Experience», Dermatitis 24, pp. 29-32.
- 6) SWINNEN, I. et al. (2013), «Update on airborne contact dermatitis: 2007-2011», Contact Dermatitis 68, pp. 232-238.
- 7) CHENG, J., ZUG, K.A. (2014), «Fragrance Allergic Contact Dermatitis», American Contact Dermatitis Society 25, pp. 232-245.
- 8) ALE, I.S., MAIBACHT, H.A. (2010), «Diagnostic approach in allergic and irritant contact dermatitis», Expert Rev. Clin. Immunol 6, pp. 291-310.
- 9) NOSBAUM, A. et al. (2009), «Allergic and irritant contact dermatitis», Eur J Dermatol 19, pp. 325-332.
- 10) WOLFF, K. et al. (2014), «Eccema/ dermatitis de contacto», en Fitzpatrick's color atlas and synopsis of clinical dermatology. Seven edition, pp.18-39.
- 11) BARCELÓ J.M. et al. (2007), «Dermatitis atópica. Dermatitis de contacto», en Miranda-Páez A. et al (editores), Manual de Alergología, pp.334-335.

## Anexo 1. Dermatitis de contacto. Principales grupos alergénicos

### 1. Metales

Los de mayor importancia son níquel, cromo, cobalto y mercurio.

#### 1.1 Níquel

Es el principal agente causante de dermatitis alérgica de contacto. Afecta principalmente al sexo femenino y se estima una prevalencia aproximada del 17% de la población general. Se encuentra en multitud de objetos de uso cotidiano (monedas, botones, bisutería, etc....). (Figura 2)

Figura 2. Dermatitis de contacto alérgica por níquel, subaguda



#### 1.2. Cromo

Produce una sensibilización aproximada del 5% de la población general. Es el responsable de numerosas DAC de tipo ocupacional, sobre todo en albañiles, dado el alto contenido de esta sustancia en el cemento. También puede encontrarse en tintorerías, imprentas y fábricas de curtidos. (Figura 3).

Figura 3. Dermatitis de contacto alérgica por cromatos



### 1.3. Cobalto

Se encuentra en la práctica totalidad de objetos plateados, que constituyen la mayor fuente de exposición. También se utiliza como colorante azulado en porcelanas y cerámicas. El cobalto contenido en la vitamina B12, puede ser otra forma de exposición.

### 1.4. Mercurio

Se encuentra sobre todo en antisépticos (mercromina) y forma parte del Tiomersal, que se usa como conservante en líquidos oculares, máscaras faciales y vacunas (antitetánica).

## 2. Cosméticos

Los de mayor importancia son las fragancias, bálsamos de Perú, cosméticos para el cabello y conservantes.

## 2.1. Las fragancias

Abarcan unas 3000 sustancias potencialmente alergénicas. Debido a esta elevada cifra; Larson propuso en 1977 probar la denominada mezcla de fragancias (MP.1) que contiene: Aldehído Cinámico, alcohol cinámico, geraniol, eugenol, isoeugenol, musgo de encina, hidroxicitronelal, y alfa-amil-cinamaldehído.

Con el paso del tiempo se ha comprobado que los nuevos perfumes contienen de media, solo tres de las sustancias de MP-1, es por lo que recientemente se ha propuesto la inclusión en baterías estándar de una nueva mezcla de perfumes: MP-2, que contiene: Citronelal, Citral, Cumarina, Lyral, Farnesol, y Alfa-hexil-cinamaldehído.

## 2.2. Bálsamo del Perú

Es una resina que se obtiene del árbol: *Myroxilonperei*, y se usa en Cosmética principalmente como fijador de otras fragancias. La Inclusión de bálsamo de Perú y MP-1 en las baterías de contactantes, permite detectar más del 50% de pacientes alérgicos a perfumes.

## 2.3. Los cosméticos para el cabello

Incluyen básicamente tintes y moldeadores, siendo en su conjunto la tercera causa de DAC por cosméticos, solo superados por fragancias y conservantes.

## 2.4. Para-Fenilendiamina

Se encuentra en tintes para el cabello y es la principal causa de dermatitis del cuero cabelludo. Es importante señalar que esta sustancia se ha encontrado en el tinte natural Henna. Los productos empleados para "permanentes del cabello" (tioglicolato de glicerol y tioglicolato amónico), producen con mayor frecuencia DAC en profesionales de peluquería que en usuarios.

## 2.5. Los conservantes

Son sustancias que se añaden a distintos productos con la finalidad de eliminar o inhibir el crecimiento de microorganismos o retrasar la degeneración química del producto. Los más importantes son el formaldehído o liberadores de formaldehído (Quaternium-15). Pueden encontrarse en champú, suavizantes del pelo, geles de baño, productos para el afeitado, protectores solares etc...

El Kathon es un conservante con elevado poder fungicida y bactericida que se encuentra en fluidos de corte, pinturas y productos de limpieza. Produce tanto dermatitis irritativas como por sensibilización. Otros conservantes de menor trascendencia clínica son los parabenos, cloruro de benzalconio, alcoholes de lanas, y quinoleínas.

### 3. Plantas

Las plantas son el momento actual uno de los principales agentes causales de dermatitis de contacto. En Europa, de un 5% a un 10% de los diagnósticos de esta patología son atribuibles a las mismas. Las principales familias de plantas implicadas en la producción de DAC son:

#### 3.1. Compuestas

(árnica, manzanilla, margaritas, crisantemos, ambrosía) cuya principal sustancia alergénica son las Lactonas sesquiterpénicas. Producen dermatitis de contacto, con mucha frecuencia aerotransportada (párpados y otras regiones faciales), así como fotodermatitis. Las compuestas muestran un mayor contenido de lactonas en primavera, es por lo que en esta época es más fácil encontrar este tipo de patología.

#### 3.2. Aliáceas

(ajo principalmente). Producen con frecuencia pulpitis fisurada de los dedos en trabajadores del campo que manipulan este producto.

#### 3.3. Pináceas

A partir de la resina del pino se obtiene la Colofonia, de gran importancia como sensibilizante, que se encuentra ampliamente distribuida en infinidad de productos (limpieza, material dental industria electrónica etc.).

Otras plantas sensibilizantes son las primuláceas (prímula).

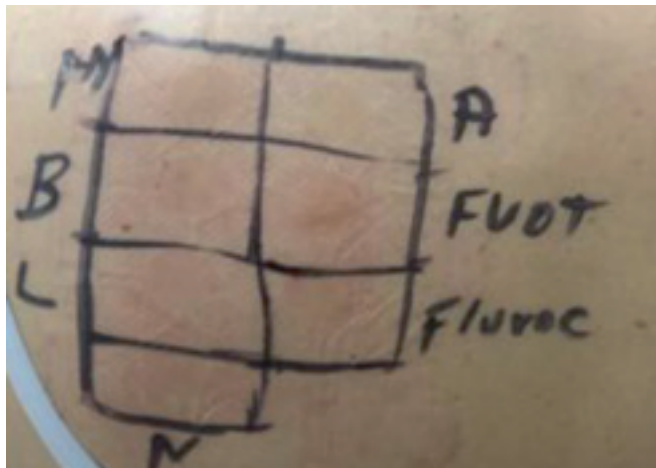
### 4. Estabilizantes del látex y gomas

De gran importancia en dermatitis alérgicas por guantes, y en industrias manipuladoras de gomas (neumáticos), son de importancia los grupos Carba, Mercapto, y Tiuram.

## 5. Medicamentos tópicos

Son múltiples los medicamentos que pueden producir dermatitis de contacto: Anestésicos locales del grupo caínas, antibióticos, antiinflamatorios, corticoides, etc. (Figura 4)

Figura 4. Prueba epicutánea positiva en paciente con Dermatitis de contacto alérgica por oxibuprocaina









# Capítulo 16.

## Manifestaciones clínicas y diagnóstico de las alergias provocadas por picaduras de insectos

**Alfonso Miranda Páez.**

Unidad de Alergología. Complejo Hospitalario Carlos Haya de  
Málaga.



## 1. Introducción

En Alergología cuando decimos “Picaduras de Insectos”, realmente nos estamos refiriendo prácticamente a los Himenópteros (orden de insectos: *Himenóptera*), son las avispas, abejas y hormigas. Dentro del universo que son los insectos, en este orden hay más de 200.000 especies conocidas. La secuencia zoológica sería: Reino Animal, Invertebrados (exoesqueleto), Artrópodos (patas articuladas), Insectos (cabeza, tórax, abdomen, tres pares de patas y alas), Himenópteros (un par de alas semimembranosas).

Una característica esencial de éstos, es que las hembras tienen transformado el aparato ovopositor, de tal manera que acaba en aguijón, y cuando pican, cosa que hacen exclusivamente como mecanismo de defensa, inoculan un veneno, que siempre ocasiona reacciones locales de tipo tóxico, pero a veces, dado que además de aminas vaso activas y proinflamatorias, lleva proteínas alergénicas, puede desencadenar reacciones alérgicas de tipo local (RL), o generalizadas (RS) (urticaria, anafilaxias..), que pueden llegar a ser muy graves, incluso mortales.

La Alergia a veneno de Himenópteros (AVH) es un problema médico bien conocido 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)

Conocer bien este tipo de patología alérgica es de gran importancia porque un correcto diagnóstico, y posterior tratamiento con inmunoterapia de veneno (ITV), evitará el desarrollo de reacciones en futuras picaduras, porque normalmente el paciente dejara de ser alérgico, o lo será muy poco.

## 2. Prevalencia

Se estima que alrededor del 3% de la población adulta y el 1% en niños puede padecer reacción sistémica (3,4,5); la población rural al estar más expuesta a picaduras, tiene mayor riesgo de desarrollar sensibilización y reacciones; según estudio realizado en una parte de la provincia de Málaga,

alrededor del 20% de la población tienen anticuerpos tipo IgE específica contra el veneno de avispa o abeja (6); Stuckey encontró IgE específica, en el 16% de la población estudiada (7). 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 (8). En el caso de reacciones por picaduras de abejas, la mayor prevalencia puede estar en relación con la existencia de colmenas, cosa bastante frecuente en determinadas zonas rurales del sur de nuestro país, constituyendo un factor importante para la existencia de AVH, no solo en los propios colmeneros, y sus propias familias, sino en los habitantes cercanos a estas colmenas.

En cuanto a la mortalidad por RS, en Los Estados Unidos hay al menos 40 muertes por año, debidas a reacciones alérgicas por himenópteros (9); en Francia se estima entre 16 y 38 muertes al año (10). En España hay pocas publicaciones al respecto, así en 1982 se publicó un caso clínico de reacción fatal tras picadura de avispa (11), posteriormente se ha tenido conocimiento de otros casos aunque publicados en prensa y no en revistas médicas; se puede suponer una cifra parecida de mortalidad, a la del país vecino, sin grandes riesgos de error.

### 3. Himenópteros más importantes implicados como causa de Reacciones Alérgicas

Los insectos son invertebrados artrópodos, mandibulados y aproximadamente se agrupan en 30 órdenes, uno de ellos es el orden Himenóptera, que como anteriormente he dicho, lo forman más de 200.000 especies, y está constituido por alrededor de 7 superfamilias, de las que fundamentalmente son 3 las que nos interesan: las abejas (Apoidea), avispas (Vespoidea) sin duda la más amplia (más de 15.000 especies descritas) (12), y las hormigas (Formicidae), aunque hay otras de menos importancia. (Tabla 1) (13).

Orden:	HIMENOPTEROS				
Superfamilias:	APOIDEA	VESPOIDEA	FORMICOIDEA	.....OTRAS	
Familias:	APIDAE : .....				
Subfamilias:	APINAE	BOMBINAE	XILOCOPIDAE	CRABRONIDAE	ESPHECIDAE
Generos:	APIS	BOMBUS	XILOCOPIA	PHILANTUS	SCELIPHRON
Especies :	<u>A.mellifera</u>	<u>B.terrestris</u>	<u>X.violacea</u>	<u>P.triangulum</u>	<u>S.spirifex</u>

Tabla 1. TAXONOMÍA de la Superfamilia Apoidea (a la que pertenecen las Abejas)

La familia Apidae incluye 3 géneros (Apis, Bombus, Xilocopa), siendo la especie más relevante la abeja de la miel (*Apis mellifera*); su morfología es muy característica por su abundante vello, y los tonos oscuros de la coloración de las bandas del abdomen (amarillo y negro), en comparación con las avispas. En este caso la identificación del insecto que causó la reacción es fácil, porque la abeja, al picar deja siempre clavado el aguijón, lo que normalmente acaba con la vida de la abeja. Las abejas tienen una organización "social" típica, en "reina", "obreras" y los machos, llamados "zánganos, que obviamente no pueden picar porque no tiene aguijón.



Fig. 1. (*Apis mellifera*, o abeja de la miel)



Fig. 2. Aguijón clavado (tras picadura)

Dada la importancia de la Apicultura, dedicada fundamentalmente a la 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.

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. La especie más común es el *Bombus terrestris* (Figura 4), que en meses de verano se le puede encontrar por toda Europa; en España tenemos un *Bombus* autóctono de las Islas Canarias (*Bombus canariensis*, (Figura 3), abundante especialmente en Fuerteventura y Lanzarote.



Fig 3. *Bombus canariensis*

Fig 4. *Bombus terrestris*

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 número.



Fig 5. *Xilocopa violácea*

Tanto Xilocopas como Bombus, tiene un tamaño 2-3 veces superior al de avispas o abejas, y salvo en el caso de los invernaderos, la posibilidad de picadura y reacción, es realmente remota.

En cuanto a las avispas, hay que decir, en primer lugar que los primeras investigaciones realizadas, se llevaron a cabo en el Sudeste Peninsular, sobretudo, en las provincias de Málaga, Granada y Almería. A pesar de la gran cantidad de especies descritas que hay, como ya dije más de 15.000, en España, y prácticamente en el resto de Europa, y de Europa, son 2 las que predominan: *Véspula germánica* (VG), *Polistes dominulus* (PD), y bastante menos habitual, la *Vespa crabro* (VC), aunque existen más según vamos a ver (Tabla 3) (14,15,16,17).



Tabla 2. Clasificación de las avispas

FAMILIA:	Vespidae			
SUBFAMILIA:	Vespinæ	Polistinae		
GENERO:	Vespula Thomson			Polistes
SUBGENERO:	Véspula	Dolicovespula	Vespa	
ESPECIES:	V.germanica V.vulgaris V.maculifrons V.Rufa Etc..	D.maculata D.sylvestris D.arenaria D.saxonica Etc..	V.crabro V.orientalis Etc..	P.dominulus P.gallicus P.ninfa P.Exclamans P.Annularis

Los Polistes son conocidos vulgarmente como “tabarros”, porque viven en pequeñas colmenas llamada “tabarreras” que hacen en cornisas, árboles, tejados, en numero de 70 -80 o pocas centenas de individuos, incluso a veces menos. 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.



Figura 6. Imágenes de *Polistes dominulus*



6. *Polistes* en una piscina



Fig 7. Nidos de *Polistes* (“tabarrera”)

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.(18)

Viven en colmenas subterráneas, de 3-4000 avispas, de ahí su nombre vulgar de “terrizos”.



Figura 8. Colmena de *Vespula vulgaris*



Figura 9. *Vespa crabro*

Otro tipo de avispa que podemos encontrar, es la Vespa crabro, de tamaño algo mayor que Vespula y Polistes.

Habita fundamentalmente en sierras de toda Europa aunque más frecuentemente en *áreas Mediterráneas*. (19) Son a veces depredadores de los anteriores; suelen habitar en troncos de *árboles* huecos, realizando ahí sus colmenas. Las picaduras de estos son extraordinariamente raras, por lo poco que abundan en comparación con los anteriores PD y VG, realmente mucho mas prevalentes.



Figura 10. Mapas de localizaciones más frecuentes de PD, VG y VC (Comité Alergia Himenópteros SEAIC)

Aunque con menor frecuencia, en nuestra área geográfica podemos encontrar otras especies de Himenópteros, como *Sceliphron spiriphex*, de la

Subfamilia Esfecidae, perteneciente a la familia Apidae (en términos genéricos, las abejas), al que se puede ver merodeando fuentes y charcas; esta especie es cada vez más frecuente, forman nidos solitarios; son depredadores de otros insectos y larvas; aparecen en primavera y viven casi hasta inicios de invierno. Otro Himenóptero raro, como el anterior incluido dentro de las familia de las abejas, es el *Phylantus triangulum*, que es un depredador de vespídos. En estudios preliminares sobre la Alergia a veneno de Hime-nópteros se han encontrados pacientes con IgE específica. (20)

En los últimos años hay descritas reacciones anafilácticas, por vespídos, 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 vespídos habituales. (21)

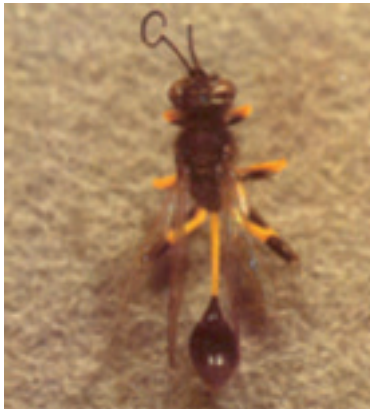


Fig 11. *Sceliphron spiriphex*



Fig 12. *Phylantus triangulum*

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 (22,13); 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.(23)

#### 4. Manifestaciones clínicas

Los pacientes sensibilizados a las proteínas del veneno que experimentan reacción tras una picadura, lo pueden hacer desarrollando grandes reacciones locales (RL), consistentes en eritema, inflamación de más de 10 centímetros de diámetro (a veces de todo un miembro), e intenso dolor, de forma inmediata pero que las más de las veces, a lo largo que van transcurriendo las horas, crecen en intensidad.

Otras veces las RL son claramente de manifestación tardía, es decir se inician como un eritema más o menos grande y con pocos síntomas, y se convierten en grandes RL a las 6-8 horas.

Tabla 3

### REACCIONES SISTÉMICAS POR PICADURA DE HIMENÓPTEROS

Frecuentes: **Anafilaxia (83%)**  
**Urticaria (17%)**  
 (Miranda, Rev Esp Alergología 1989) (28)

Raras

- Enf. del suero, vasculitis
- Síndr. nefrótico, glomerulonefritis
- Neuritis, polirradiculitis
- Anemia, trombocitopenia, CID

En el 70% de los casos se producen reacciones sistémicas (Tabla 3) (24), 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 (nauseas, 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 4) (25)

Tabla 4. Clasificación de Reacciones Sistémicas de Mueller.

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
Grado IV	Reacciones anteriores más 2 de las siguientes: disartria, ronquera, disfagia, confusión, miedo. Reacciones anteriores más 2 de las siguientes: hipotensión, colapso, inconsciencia, incontinencia esfínteres, cianosis

## 5. Diagnóstico de las Reacciones Alérgicas por veneno de Himenópteros(AVH)

En primer lugar una anamnesis detallada, para conocer el tipo de reacción, los síntomas típicos; si se trató de una RL, o una RS, y si esta fue leve, como eritema y prurito generalizados, o algo más importante, como urticaria, angioedema facial etc., incluso ya síntomas de mayor gravedad.

Una vez sospechada AVH, lo importante es identificar al himenóptero responsable; a esto ayudan muchos detalles, como conocer la época del año, los polistes pican en primavera verano y las vespulas verano, otoño, esta regla general ayuda bastante a distinguir uno de otro; a abejas pueden hacerlo desde primavera a casi invierno, pero estas dejan siempre clavado su aguijón.

Por último hay que demostrar la existencia de IgE específica contra las proteínas del veneno, lo que podemos hacer de dos maneras: "in vivo", realizando pruebas cutáneas intradérmicas con veneno puro, dado que las realizadas por prick han demostrado bastante menor sensibilidad, con una tasa muy alta de "falsos negativos".(26). La concentración idónea para diagnóstico es la de 0,1 mcg/ml de veneno puro, para abeja y vespula, en estos aumentar la concentración conlleva "falsos positivos"; en el caso del veneno de polistes a esa concentración se nos escapan pacientes alérgicos, es decir hay "falsos negativos", por lo que podríamos aumentar la concentración a 1 mcg/ml. (27)(28). Igual de válido es el diagnóstico por métodos "in vitro", realizando determinación de IgE específica en suero, contra los diferentes venenos (29). En general tiene algo de menor sensibilidad que las pruebas cutáneas intradérmicas, pero tiene la gran ventaja de no estar supeditado a la interferencia de medicamentos, como los antihistamínicos; a finales de los años 70 y principio de los ochenta esto se hacía por radioinmunoensayo (RAST, radioalergo sorben test), hoy se hace por enzimoimmunoensayo (CAP).

## 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) GOLDEN, D. et al. (1989), «Epidemiology of insect venoms sensitivity», *JAMA* 262, pp. 240.
- 4) BJORNSSON, E., JANSON, C., PLASCHKE, P. (1995), «Venom allergy in adult Swedes: a population study», *Alergia* 50, pp. 800.
- 5) 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.
- 6) JUÁREZ, C. et al. (1991), «Epidemiologic study on the prevalence of specific IgE antibodies to hymenoptera in an exposed population», *J Allergy Clin Immunol* 238, (Abstract).
- 7) STUKEY, M. et al. (1982), «Bee venom hypersensitivity in Busselton (letter)», *Lancet* 2, pp. 41-46.
- 8) 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.
- 9) BARNARD, J. (1973), «Studies of 400 Hymenoptera sting deaths in the United States», *J Allergy Clin Immunol* 52, pp. 259-64
- 10) 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.
- 11) MIRANDA, A. et al. (1982), «Muerte por picadura de avispa: a propósito de un caso», *Libro de Ponencias y Comunicaciones del XIII Congreso Sociedad Española de Alergia*. Sevilla. Ed. ENE S.A., pp. 495.
- 12) PEREZ-SANTOS, C. et al. (1991), «Alergia a veneno de Himenopteros ibéricos», Editado por Dome, Hollister, Stier., pp. 3.



- 13) PEREZ-SANTOS, C. (1995). «Alergia a animales», Iatros Editions. Pag 170.
- 14) 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.
- 15) MIRANDA, A. et al. (1989), «Comparisson of the sensitivity between the three common vespids found in Europe», *J Allergy Clin Immunol* 83, pp. 170 (A).
- 16) BLANCA, M. et al. (1989), «Distribution of the sensitivity to vespids in the south Europe», *J Allergy Clin Immunol* 83, pp. 170(A).
- 17) 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.
- 18) 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
- 19) BLANCA, M. Et al. (1989), «Distribution of the sensitivity to vespids in the south of Europe», *J allergy Clin immunol* 83, pp. 170.
- 20) 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.
- 21) 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. 22-12
- 22) HOFFMAN D. (1995), «Fire ant venom allergy», *Allergy* 50, pp. 535-44.
- 23) FERNANDEZ, S. et al. (2007), «Anaphylaxis caused by Imported Reed Fire ant sting in Malaga, Spain», *J Investigational Allergy clin immunol.* 17(1), pp. 48-49.
- 24) LOCKEY, R. et al. (1988), «The hymenoptera venom study I, 1979-1982. Demographic and history sting data», *J Allergy Clin immunol* 82, pp. 370-81.

- 25) MUELLER, U.R. (1990). «Insect Sting Allergy», Gustav Fischer, Stuttgart, N.York, Pag.33.
- 26) MIRANDA, A. et al. (1986), «Ineficacia del prick test en el diagnóstico de la alergia a veneno de himenópteros», Rev Esp Alergo Inmunol Clin 1, pp. 209-11.
- 27) PEREZ ESTRADA, M. et al. (1992), «Test cutáneos con extracto comercial de mezcla de polistes: concentración optima», Rev Esp Alergol Inmunol Clin 7 (supl 2), pp. 122.
- 28) GREEN-GRAIFT, Y. et al. (1987), «Diagnostic value of the skin-prick test and RAST assay in insect sting allergy», Clin Allergy 17, pp. 431-4.
- 29) SOBOTKA, A. et al. (1978), «Allergy to insect sting: IV- Diagnosis by radioallergosorbent test (RAST)», J Immunol 121, pp. 2477-81.





# Capítulo 17.

## Tratamiento sintomático y específico de las alergias provocadas por picaduras de insectos

**Alfonso Miranda Páez.**

FEA Alergología Unidad de Alergología. Complejo Hospitalario  
Carlos Haya de Málaga.



## 1. Introducción

En los Himenópteros, las hembras a través de su modificado aparato de poner huevos, el aguijón, inoculan su veneno, que contiene proteínas, péptidos 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 considerado en consecuencia el Alérgeno mayor. (1,2,3). 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.

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

En la mayoría de los pacientes alérgicos a veneno de avispas, la IgE específica va dirigida contra el Antígeno 5, que en consecuencia el Alérgeno mayor, y en menor proporción contra Fosfolipasa y aun menos contra la Hialuronidasa. Existe diverso grado de reactividad cruzada entre vespídeos; 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.) En ocasiones para conocer la sensibilización predominante de un paciente aun vespídeo u otro es necesario hacer un diagnóstico molecular por componentes de cada veneno (11). Así las Fosfolipasas marcan muchas veces la diferencia existente entre el veneno de los Polistes del continente americano, como el *Polistes exclamans*, probablemente el mejor caracterizado de ellos, y usado en diagnóstico e inmunoterapia, y el *Polistes dominala*, europeo.

Tabla 1. Algunos de los componentes del veneno de avispa y abeja (4)

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

En la mayoría de los pacientes alérgicos a veneno de avispa, la IgE específica va dirigida contra el Antígeno 5, que en consecuencia el Alérgeno mayor, y en menor proporción contra Fosfolipasa y aun menos contra la 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.) En ocasiones para conocer la sensibilización predominante de un paciente aun vespído u otro es necesario hacer un diagnóstico molecular por componentes de cada veneno (11). Así las Fosfolipasas marcan muchas veces la diferencia existente entre el veneno de los Polistes del continente americano, como el *Polistes exclamans*, probablemente el mejor caracterizado de ellos, y usado en diagnóstico e inmunoterapia, y el *Polistes dominula*, europeo.

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 germánica* hay menor grado de reactividad cruzada. Aunque no es lo más habitual, hay pacientes que son mono sensibles a un solo vespído. (5, 6, 7, 8, 9,10).

No es extraño que coexista en el mismo paciente sensibilidad a veneno de abeja y vespídos. (12), pero reactividad cruzada entre ambos no, aunque la existencia de IgE contra carbohidratos comunes, es un factor de confusión a veces .(13)

## 2. Tratamiento

En el paciente alérgico, que padece reacciones sistémicas por las picaduras, el tratamiento de elección es el etiológico, es decir la inmunoterapia con veneno puro del Himenóptero causante.

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, como Deflazacort 15 mgr orales dos o tres días, y algún antihistamínico, suelen ser suficientes.

Las reacciones sistémicas sin riesgo vital (urticarias) se pueden tratar de igual manera que las RL intensas, es decir con antihistamínicos y corticoides sistémicos durante varios días.

Las RS 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.



Tabla 2

Tratamiento de las Reacciones sistémicas severas

- 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 vía 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.

**Inmunoterapia:** En los años 30, Benson y Semenov publicaron los primeros trabajos sobre vacuna de cuerpo total de abeja, en pacientes alérgicos (14,15). En 1978 el grupo de Alergia del Hospital John Hopkins (Baltimore), de L. Lichtenstein, en la prestigiosa revista de medicina New England Journal Medicine, publica un estudio definitivo, en el que demostraron que la inmunoterapia con veneno de abeja (y también algunos casos con veneno de avispa), prevenía en el 95% de los casos, la aparición de Reacciones Sistémicas tras picaduras por estos Himenópteros, frente al placebo que lo hacía en un 36%, o la inmunoterapia con extracto de cuerpo total de abeja, que lo hacía solo en el 42% de los pacientes tratados (16).

Figura 1. Ensayo clínico de inmunoterapia con veneno de himenópteros

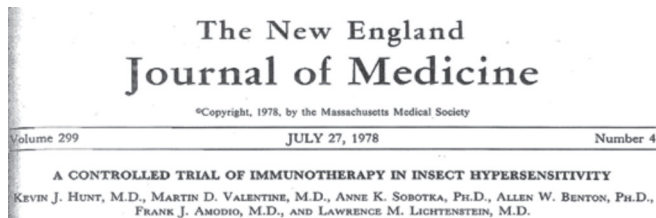
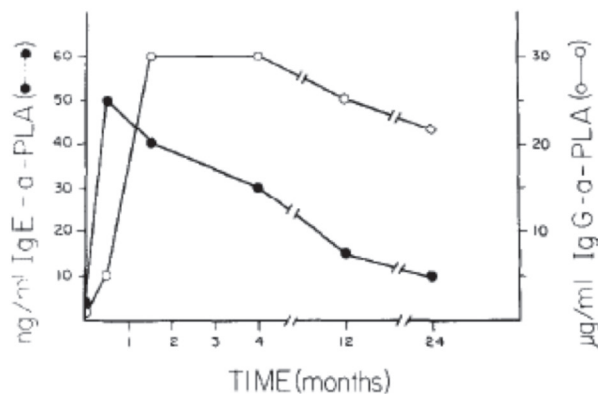


Figura 2. L.Lichtenstein y el antiguo Hospital John Hopkins de Baltimore



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 (17); 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(18,19).

Figura 3. Anticuerpos IgG e IgE (puntos negros) antifosfolipasa A2 de abeja como respuesta a la inmunoterapia con veneno de abeja



El tratamiento inmunoterápico debe durar entre 3 y 5 años dependiendo de cada caso, realizándose mediante inyecciones mensuales subcutáneas, y siendo persistente el efecto terapéutico una vez cesado el mismo, según sabemos en la actualidad (20, 21, 22, 23). 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.(24)

Como he comentado en el Capítulo anterior, algunas especies de hormigas, como la *Solenopsis invicta*, causa anafilaxia con sus picaduras, y esto se puede tratar con inmunoterapia de cuerpo total; en Málaga tuvimos un caso de una paciente picada por hormiga de este tipo, probablemente transportada en maderas tropicales de Centro America, a un vivero, y la paciente fue vacunada exitosamente (25).

En el Poniente Almeriense como también he comentado anteriormente, hay RS por picaduras de *Bombus* usados en los invernaderos de verduras, para su polinización; estos pacientes también se tratan con inmunoterapia con veneno de *Bombus* (26).

### 3. Bibliografía

- 1) AUKRUST, L. et al. (1982), «Crossed Radioimmuno-electrophoretic studies of Bee venom Allergens», *Allergy* 37, pp. 265.
- 2) HOFFMAN, D., SHIPMAN, W. (1976), «Allergens in bee venom: separation and identification of the major allergens», *J Allergy Clin Immunol* 58, pp. 551.
- 3) 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.
- 4) PEREZ-SANTOS, C. (1995), «Alergia a animales», Iatros Editions. Pp. 173.
- 5) GARCÍA J. et al (1988), «Crossreactivity between the three vespids found in Europe», *Allergy* 47, Supl.7, pp. 20.
- 6) 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.
- 7) HOFFMAN, D. (1986), «Allergens in Hymenoptera venom, XVI: Studies of the structures and cross reactivity of vespids venom Phospholipases», *J Allergy Immunol* 78, pp. 337-43.
- 8) BLANCA, M. et al. (1991), «Determination of IgE antibodies to *Polistes dominulus*, *Vespula germanica* and *Vespa crabro* in sera of patients allergic to vespids», *Allergy* 46, pp. 109-14.
- 9) MIRANDA, A. et al (1989), «Comparisson of the sensitivity between the three common vespids found in Europe», *J Allergy Clin Immunol* 83, pp. 170.
- 10) AVILA, J. et al, (1989), «Allergy reactions to vespids. II. Study of the distributions of sensitivities and cross-reactivity to vespids frequently encountered in Spain», *Rev Esp Alergol Immunol Clin* 4, pp. 103-10.
- 11) MONSALVE, R. et al. (2012), «Component -resolved diagnosis of vespid venom-allergic individuals: phospholipases and antigen 5 are necessary to identify *Vespula* or *Polistes* sensitization», *Allergy* 67, pp. 528-36.
- 12) REISMAN R, MUELLER U, (1984), «Studies of coexisting Honey bee and vespid venom sensitivity», *J Allergy Clin Immunol* 73, pp. 246-51.

- 13) MERTENS, S. et al. (2010), «Cross-reactive carbohydrate determinants strongly affect the results of the basophil activation test in hymenoptera-venom allergy», *Clin Exp Allergy* 40 (9), pp 1333-45.
- 14) BENSON R, SEMENOV H, (1930), «Allergy in its relation to bee sting», *J Allergy* 1, pp. 1055.
- 15) BENSON R., (1939), «Diagnosis of hypersensitiveness to the bee and the mosquito», *Arch Inter Med* 64, pp. 1306.
- 16) HUNT, K. et al, (1978), «A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity», *N Engl J Med* 299, pp.157.
- 17) LESSOF M, SOBOTKA A, LICHTENSTEIN L, (1978), «Effects of passive antibodies in bee venom anaphylaxis», *The Johns Hopkins Medical J* 142, pp. 1.
- 18) GOLDEN D. et al. (1986), «Clinical and immunology observation in patients who stop immunotherapy», *J Allergy Clin Immunol* 77, pp. 435-439.
- 19) REISMAN, R. LANTNER, R. (1989), «Further observations of stopping venom immunotherapy: comparison of patients stopped because of fall in serum venom specific IgE to insignificant level, with patients stopped prematurely by self choice», *J Allergy Clin Immunol* 83, pp. 1049-1053.
- 20) MIRANDA, A. et al. (1998), «Venom Immunotherapy Effectiveness after Discontinuing therapy», *J Allergy Clin Immunol* 101, pp. 141.
- 21) GOLDEN, D. et al. (1996), «Discontinuing venom immunotherapy: outcome after five years», *J Allergy Clin Immunol* 97, pp. 579-87.
- 22) GODEN, D. et al. (2000), «Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy», *J Allergy Clin Immunol* 105, pp. 385-9.
- 23) 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.
- 24) GODEN, D. et al. (2000), «Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy», *J Allergy Clin Immunol* 105, pp. 385-9.
- 25) 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.

- 26) CRUZ, S. et al. (2012), «Report from the Hymenoptera Committee of Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology: Immunotherapy with Bumblebee venom», *J Investig Allergol Clin Immunol* 22, pp. 372-92.





# Capítulo 18. Protocolo de actuación ante un cuadro de anafilaxia

**Manuel Alcántara Villar, Luis Palacios Colom.**  
Unidad de Alergología. Complejo Hospitalario de Jaén.





## 1. Introducción

La anafilaxia es la manifestación alérgica más grave que existe, tratándose de una verdadera urgencia médica. Desde el punto de vista clínico, se trata de un síndrome complejo, de instauración rápida, desencadenado por mecanismos inmunológicos o no (Tabla 1), con aparición de síntomas y signos sugestivos de liberación generalizada de mediadores de mastocitos y basófilos (Tabla 2)

Tabla 1. Agentes etiológicos de la anafilaxia

<p><b>Reacciones anafilácticas o mediadas por IgE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Alimentos</li> <li>-Medicamentos</li> <li>-Látex</li> <li>-Veneno de himenópteros (abeja, avispa)</li> <li>-Inmunoterapia específica con alérgeno</li> <li>-Hormonas (insulina, ACTH, PTH)</li> <li>-Enzimas (quimiotripsina, estreptocinasa, quimiopapaína)</li> <li>-Polisacáridos</li> <li>-Proteínas animales o humanas (fluido seminal...)</li> <li>-Parásitos (<i>Echinococcus granulosus</i>, <i>Anisakis simplex</i>)</li> <li>-Ejercicio físico en relación con la ingestión de alimento o fármaco</li> </ul>
<p><b>Activación del complemento</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Medios de contraste radiológico</li> <li>-Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)</li> <li>-Óxido de etileno (tubos de diálisis)</li> <li>-Protamina</li> <li>-Reacciones citotóxicas transfusionales a elementos celulares.</li> </ul>
<p><b>Degranulación inespecífica de mastocitos y basófilos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Medicamentos (opióceos, relajantes musculares)</li> <li>-Medios de contraste radiológico</li> <li>-Dextranos</li> <li>-Factores físicos (ejercicio físico, frío, calor, luz solar)</li> </ul>
<p><b>Alteración del metabolismo del ácido araquidónico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Ácido acetilalicílico (AAS) y otros AINE</li> </ul>
<p><b>Activación de la vía de la coagulación y de la fibrinólisis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Medios de contraste radiológico</li> </ul>
<p><b>Mecanismo desconocido o multifactorial</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Anafilaxia por ejercicio</li> <li>-Anafilaxia idiopática</li> <li>-Cíclica menstrual</li> </ul>

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, metroragias, sensación de muerte.

La clínica suele aparecer entre 5 y 30 minutos después de la exposición al agente agresor, aunque en algunas reacciones puede tardar varias horas. De tal forma que cuanto menor sea este intervalo, más probabilidades existen de sufrir una reacción grave.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes y que primero aparecen son las cutáneas, seguidas por las respiratorias y las cardiovasculares. La ausencia de síntomas cutáneos pone el diagnóstico en duda, ya que la mayoría de las reacciones anafilácticas los incluyen; aunque su ausencia no las descarta necesariamente.

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:

- Reacciones de inicio retardado.
- Reacciones prolongadas o persistentes (pueden persistir hasta 38 horas).
- 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.

Existen pocos datos sobre la incidencia de anafilaxia en la población general, y los que hay son difícilmente comparables debido a la amplia variabilidad en los criterios de selección, poblaciones diana y a la falta de una definición universalmente aceptada de anafilaxia. Parece claro, no obstante, que se trata de una patología cuya prevalencia está subestimada y que es tratada de forma inadecuada en muchas ocasiones.

La mayoría de los artículos indican cifras de incidencia entre 3,2 y 30 por 100.000 personas año, con una mortalidad entre 0,05 y 2% del total de las reacciones

## 2. Causas de anafilaxia

En la mayoría de los casos, la anafilaxia 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.

La causa más frecuente son los alimentos, sobre todo en gente joven, seguida de los medicamentos y los venenos de himenópteros.

La anafilaxia por alimentos puede ser desencadenada por cualquier alimento, aunque el huevo, la leche, los frutos secos, el pescado o el marisco, son los que suelen estar implicados en la mayoría de los casos en niños, siendo el marisco y el pescado, así como frutos secos y frutas, los alimentos relacionados con la mayoría de los casos en personas adultas. Hay que tener en cuenta que el alcohol, los AINE y el ejercicio físico, son factores que pueden potenciar y empeorar las reacciones de origen alimentario.

La frecuencia de anafilaxia por medicamentos es mayor en la edad adulta y destacando los antibióticos beta-lactámicos y los AINE como principales agentes causantes.

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.

Otras causas frecuentes de anafilaxia son el látex (segunda causa principal de anafilaxia intraoperatoria después de los relajantes musculares), el ejercicio físico (solo o por asociación con ingestión de alimentos o fármacos) y el *Anisakis simplex* (parásito del pescado).

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.

### 3. Diagnóstico de la anafilaxia

El diagnóstico es eminentemente clínico. Se debe sospechar una anafilaxia cuando aparece de manera aguda (en minutos o pocas horas) un síndrome rápidamente progresivo que afecta a la piel y/o mucosas (síntomas presentes en el 80% de los casos de anafilaxia) y que se acompañan de compromiso respiratorio y/o circulatorio. Sin embargo, existen presentaciones menos típicas, como es el caso de las anafilaxias que cursan sin afectación cutánea (hasta un 20%), o de las que presentan exclusivamente hipotensión. Es importante tener en cuenta que la concurrencia de una exposición a un alérgeno potencial o conocido para el paciente apoya el diagnóstico. Por todo lo expuesto se han consensuado un conjunto de criterios diagnósticos (Tabla 3) con los que se consigue diagnosticar el 95% de los casos de anafilaxia.

Tabla 3. Criterios diagnósticos de la anafilaxia

<b>La anafilaxia es muy probable cuando se cumple uno de los tres criterios siguientes:</b>
<b>Criterio 1</b> 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"><li>✓ Compromiso respiratorio (disnea, sibilancias, estridor, ↓FEM, hipoxemia).</li><li>✓ Disminución de la presión arterial o síntomas asociados de disfunción orgánica (hipotonía, síncope, incontinencia).</li></ul>
<b>Criterio 2</b> Aparición rápida (minutos u horas) de dos o más de los siguientes síntomas tras la exposición a un alérgeno potencial para ese paciente: <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Afectación de piel y/o mucosas.</li><li>✓ Compromiso respiratorio.</li><li>✓ Disminución de la presión arterial o síntomas asociados de disfunción orgánica.</li><li>✓ Síntomas gastrointestinales persistentes.</li></ul>
<b>Criterio 3</b> Disminución de la presión arterial en minutos o algunas horas tras la exposición a un alérgeno conocido para ese paciente: <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Lactantes y niños: presión arterial baja o descenso de PAS &gt; 30%</li><li>✓ Adultos: PAS &lt; 90mmHg o descenso &gt; 30% sobre la basal.</li></ul>

FEM: Flujo Espiratorio Máximo. PAS: Presión Arterial Sistólica.

La gravedad de la anafilaxia se relaciona con la rapidez en la progresión de los síntomas, con el tipo de antígeno y su vía de entrada, y con los órganos afectados. Factores relacionados con el paciente como la edad avanzada (salvo en anafilaxias por alimentos), la presencia de patología respiratoria (especialmente asma) o cardiovascular asociada, enfermedad psiquiátrica, el tratamiento con IECA o betabloqueantes, la Tardanza o dosis inadecuada en la administración de adrenalina o una mastocitosis de base, se han asociado con reacciones graves y mayor mortalidad.

Las anafilaxias más graves son las que presentan hipoxia, hipotensión y compromiso neurológico. Es por tanto fundamental para valorar la gravedad del cuadro, 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 determinación de los niveles plasmáticos de histamina y triptasa total 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.

Todos los pacientes diagnosticados de un episodio de anafilaxia, deben ser derivados para estudio de forma URGENTE para realizar el diagnóstico etiológico del proceso, basado en la historia clínica y en las exploraciones alergológicas (determinación de IgE específica frente al alérgeno potencialmente causante de la reacción, 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. Hay que tener en cuenta, que el estudio alergológico puede ser negativo si ha transcurrido menos de un mes o más de un año del cuadro anafiláctico.

Generalmente el diagnóstico de anafilaxia es fácil de sospechar, especialmente si las manifestaciones cutáneas están presentes y existe el antecedente inmediato de administración de un fármaco o exposición a un alérgeno. A veces se puede confundir con otras enfermedades que pueden cursar también con afectación gastrointestinal, cardiovascular o de la vía aérea (Tabla 4). 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).

Tabla 4. Diagnóstico diferencial de la anafilaxia

<b>Reacciones vasovagales</b>
<b>Otras formas de shock</b>
-Hipovolémico
-Cardiogénico
-Séptico
<b>Síndromes que cursan con eritema</b>
-Carcinóide
-Postmenopáusico
-Inducidos por el alcohol
-Carcinoma medular de tiroides
-Epilepsia
-Tumores gastrointestinales secretores de VIP
<b>Enfermedades por exceso de producción endógena de histamina</b>
-Mastocitosis sistémica
-Urticaria pigmentosa
-Leucemias
<b>Síndromes del restaurante</b>
-Glutamato monosódico
-Sulfitos
-Escombriosis
<b>Enfermedades no orgánicas</b>
-Ataques de pánico
-Disfunción de las cuerdas vocales
<b>Otras</b>
-Angioedema hereditario y adquirido
-Feocromocitoma
-Accidente cerebrovascular
-Síndrome de hiperpermeabilidad capilar generalizado



## 4. Protocolo de actuación ante una anafilaxia

Dado que la anafilaxia, es la manifestación alérgica más grave que existe. Es extremadamente importante reconocer la enfermedad y administrar el tratamiento rápidamente.

En la Figura 1 se presenta el algoritmo de actuación general en caso de sospecha de anafilaxia. En la Figura 2 se presenta el algoritmo de actuación en pacientes pediátricos.

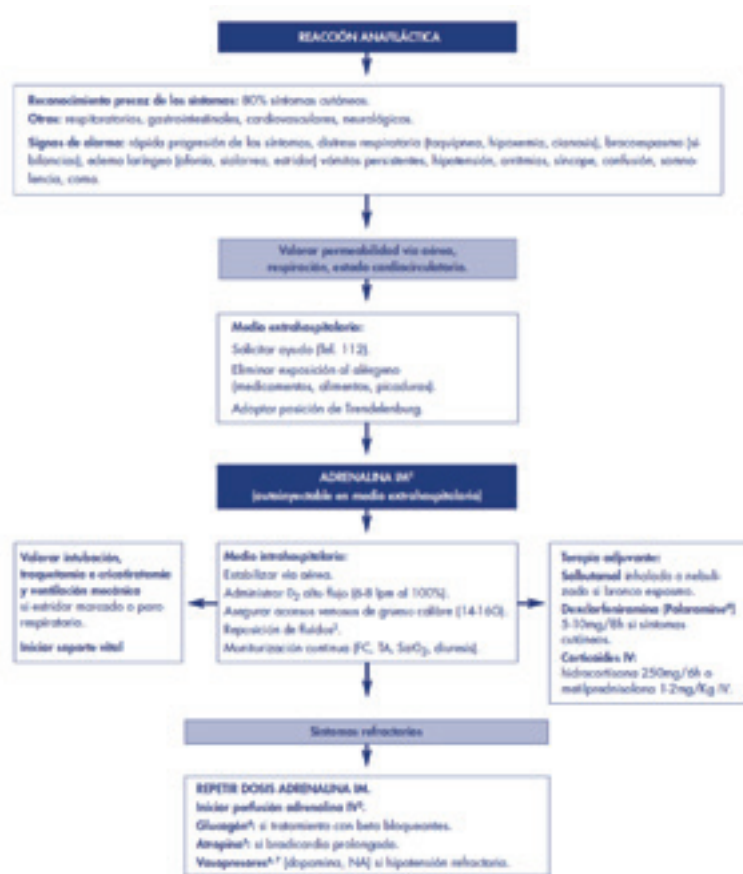


Figura 1. Algoritmo de actuación general en anafilaxia

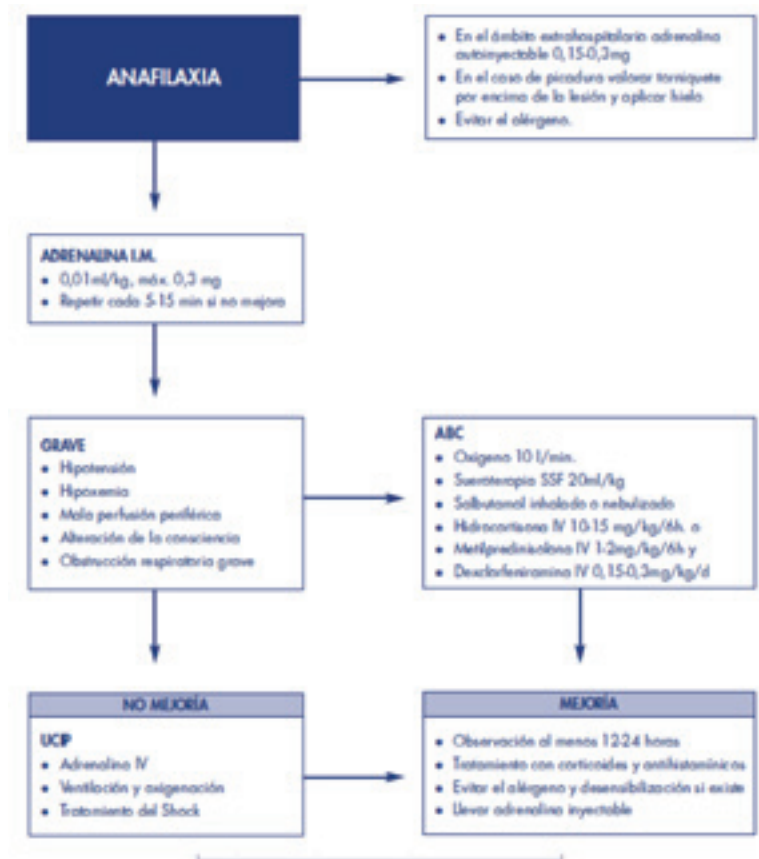


Figura 2. Algoritmo de actuación en anafilaxia en pediatría

### 4.1. Intervención de primera línea

En la valoración inmediata del paciente 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.

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  $\alpha$  y  $\beta$  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  $\alpha$ -adrenérgica decrece el flujo uterino. También puede usarse la efedrina, aunque es menos efectiva.

## 4.2. Intervenciones de segunda línea

Los pacientes que han sufrido un episodio de anafilaxia deben ser colocados en posición cómoda, tumbados, con las piernas elevadas para así aumentar el flujo sanguíneo. Esta posición no es aconsejable en caso de vómitos o dificultad respiratoria. Deben evitarse los cambios posturales, especialmente el levantar al paciente o mantenerle en bipedestación, ya que pueden empeorar el compromiso hemodinámico. Los pacientes que

estén inconscientes, con respiración espontánea, deben ser colocados en decúbito lateral. Las mujeres embarazadas deben colocarse en decúbito lateral izquierdo para evitar compresión de la vena cava. Debe asegurarse la permeabilidad de la vía aérea en todo momento.

Si es posible se debe evitar inmediatamente el factor desencadenante de la anafilaxia: suspender la administración de fármacos supuestamente responsables de la anafilaxia, retirar aguijón tras picadura de abeja, evitar contacto con látex etc.

El oxígeno de alto flujo debe ser administrado mediante mascarilla facial a todos los pacientes con anafilaxia.

Los fluidos intravenosos deben ser administrados a pacientes con inestabilidad cardiovascular, ya que la adrenalina puede no ser eficaz si no se restaura el volumen circulatorio. Los cristaloides son el fluido de elección y se debe administrar en bolos de 20 ml / kg.

También se pueden administrar beta-2 agonistas inhalados de acción corta, para aliviar los síntomas de la broncoconstricción en pacientes con anafilaxia

### 4.3. Intervenciones de tercera línea

Los antihistamínicos sistémicos se utilizan habitualmente en el tratamiento de la anafilaxia, pero sólo solo sirven para aliviar los síntomas cutáneos, por lo que nunca deben ser administrados solos. Parece que la combinación de antihistamínicos H1 y H2 puede conferir beneficios adicionales, sobre el uso de antihistamínicos H1 sistémicos solos para aliviar algunos de los síntomas cutáneos. La dosis es de 5 mg de dexclorfeniramina 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, diluidos 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 diluidos en suero

glucosado (a pasar en 10-15 minutos) y en niños 8 mg/kg/dosis (máximo 250 mg).

#### 4.4. Otros tratamientos posibles

La infusión de glucagón puede emplearse cuando el paciente tome  $\beta$ -bloqueantes. Se cree que el glucagón invierte la hipotensión resistente y el broncoespasmo mediante la activación de la adenilato ciclasa independiente del  $\beta$ -receptor. La dosis es de 1-5 mg (en niños 20-30  $\mu$ g/kg, con dosis máxima de 1 mg) administrada endovenosamente en 5 minutos y seguida por una infusión (5-15  $\mu$ 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.

#### 4.5. Destino y seguimiento del paciente que ha sufrido un episodio de anafilaxia

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 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.

## 5. Bibliografía

- 1) MURANO, A. et al. (2014) «Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology », *Allergy* 68, pp.1026-1045.
- 2) SHEIKH, A. et al. (2009) «Adrenaline for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review», *Allergy* 64 (2), pp. 204-212.
- 3) SIMONS, F.E et al. (2010) «Anaphylaxis», *J Allergy Clin Immunol* 125 (2 Suppl 2), pp. 161-181.
- 4) 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.
- 5) 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.









# Capítulo 19.

## Ataque agudo de asma

**Manuel Alcántara Villar, Luis Palacios Colom.**  
Unidad de Alergología. Complejo Hospitalario de Jaén



## 1. Introducción

La reagudización asmática o “ataque agudo de asma” es aquella situación caracterizada por un incremento de alguno o varios de los síntomas característicos de asma, acompañados de una disminución del FEM y que precisa intensificar el tratamiento y reevaluar al paciente. Pueden ser de **instauración lenta** (en días o semanas), que constituyen más del 80% de las que recurren a Servicios de Urgencias, o de **instauración rápida** (3-6 horas) en las que el mecanismo fisiopatológico es el broncoespasmo y que suelen ser más graves inicialmente, aunque con una respuesta al tratamiento mejor y más rápida (Nivel de evidencia C). (1,2).

La crisis de asma suelen estar relacionadas con un mal control del asma por tratamiento inadecuado o incumplimiento del mismo por mala técnica inhalatoria y/o poca adhesión o abandono. Por otra parte, también podemos observar crisis de asma desencadenadas por infecciones, ejercicio, fármacos (AINE o  $\beta$ -bloqueantes), alimentos (aditivos y conservantes) o estrés emocional.

Nunca se debe subestimar la gravedad de un ataque asma, ya que la mayoría de las muertes por asma se asocian a un fracaso en el reconocimiento de la severidad de los ataques.

## 2. Evaluación del paciente con ataque agudo de asma

### 2.1. Evaluación de la gravedad en el paciente adulto

La evaluación de la gravedad de las crisis asmáticas y su clasificación, se basa en criterios tanto clínicos como funcionales (Tabla 1), realizándose en dos etapas:

#### a) Inicial (o estática).

La valoración inicial debe encaminarse a confirmar el origen asmático de la crisis, establecer la gravedad e identificar a los pacientes con asma de riesgo vital (Tabla 2). La anamnesis detallada nos dará información sobre el posible desencadenante de la crisis, la duración de la misma y el tratamiento previo realizado por el paciente, y la exploración física nos permitirá identificar los síntomas y los signos que indiquen extrema gravedad o riesgo vital.

Tabla 1. Evaluación de la gravedad de la crisis asmática

	LEVE	MODERADA	GRAVE	*ARV
Disnea	Al andar Puede estar tumbado	Sentado Al hablar	En reposo Al hablar	
Habla	Párrafos	Frases entrecortadas	Palabras	
Frecuencia respiratoria (x')	Aumentada	Aumentada	> 30 rpm	
Frecuencia cardíaca (x')	< 100 lpm	100-120 lpm	> 120 lpm	Bradicardia
Uso de musculatura accesoria	Ausente	Suele aparecer	Habitual	Movimiento paradójico toracoabdominal
Auscultación	Sibilancias espiratorias	Sibilancias inspiratorias y espiratorias abundantes	Sibilancias inspiratorias y espiratorias abundantes y fuertes, o hipofonesis importante	Silencio auscultatorio
Nivel de consciencia	Normal o algo agitado	Suele estar agitado	Algo disminuido o muy agitado	Disminuido, confuso, obnubilado
Pulso paradójico	Ausente <10 mm Hg	10-25 mm Hg	> 25 mm Hg	Ausencia (fatiga muscular)
FEV1 o PEF	> 70%	50-70%	33-50%	< 33%
SaO2 (%)	> 95%	92-96%	< 92%	
PaO2 mmHg	Normal	80-60	< 60	
PaCO2 mmHg	< 40	< 40	> 40	
Uso de $\beta 2$ agonistas	Incrementado pero con respuesta	Incrementado pero con respuesta	Incrementado o abusivo pero sin respuesta	Abusivo sin respuesta

Tabla 2. Factores predisponentes de asma de riesgo vital.  
Modificado de GEMA 2009 y Proceso Asistencial Integrado: Asma

- Historia previa de ingresos en UCI o intubación/ventilación mecánica
- Signos o síntomas de asma de riesgo vital (riesgo de parada respiratoria inminente)
- Hospitalizaciones por asma al menos una vez el último año o 3 o más consultas en Servicios de Urgencias por crisis ese año
- Tratamiento continuado con corticosteroides orales actual o reciente
- Abuso de  $\beta_2$  adrenérgicos de acción corta (>2 cartuchos de salbutamol/mes)
- Historia psiquiátrica, alcoholismo, abuso de sedantes y/o problema social que dificulten la adhesión al tratamiento
- Comorbilidad cardiovascular
- Instauración brusca de la crisis
- Ausencia de un plan terapéutico adecuado, no cumplidores del mismo o pacientes sin control periódico de la enfermedad

El siguiente paso en la valoración es la medición objetiva del grado de obstrucción y las alteraciones del intercambio gaseoso mediante la determinación del PEF o del FEV1 y la pulsioximetría. Aunque otros aspectos de la crisis recogidos en la exploración y la anamnesis inicial son importantes (Tabla 1), sólo los criterios objetivos (determinación del PEF o del FEV1) han mostrado un valor pronóstico significativo (grado de evidencia B). Por otra parte se debe descartar la existencia de hipoxemia, a través de la medición de la saturación del oxígeno mediante pulsioximetría. En caso de no conseguir una saturación mayor del 90%, a pesar de la oxigenoterapia, es necesario realizar una gasometría arterial.

La realización de otras pruebas complementarias como radiografía de tórax o el ECG, solo estaría indicada ante la sospecha de complicaciones como neumotórax, infección de vías respiratorias bajas o bien cuando no se ha alcanzado una respuesta al tratamiento adecuado.

**b) Posterior a la respuesta al tratamiento (o dinámica):**

En esta fase debemos comparar los cambios clínicos obtenidos y el grado de obstrucción al flujo aéreo respecto a los valores iniciales. Se considera que la respuesta al tratamiento es adecuada cuando el FEV1 o el PEF son superiores al 45% del valor predicho y el PEF aumenta un mínimo de 50 l/min a los 30 minutos de iniciado el tratamiento (1).

En función de los resultados obtenidos tras el tratamiento debe valorar la necesidad de realizar otras exploraciones complementarias.

## 2.2. Evaluación de la gravedad en el niño

La evaluación de la gravedad del ataque de asma en el paciente pediátrico, se basa fundamentalmente en criterios clínicos (frecuencia respiratoria, presencia de sibilancias y existencia de retracción del esternocleidomastoideo), variables recogidas en la escala de puntuación Pulmonary Score (tabla 3), que además permite la integración de los valores de SaO<sub>2</sub> medidos por pulsioximetría, clasificándose las crisis en leves, moderadas y graves (tabla 4) (Nivel de evidencia C). Si existe discordancia entre la puntuación clínica y la SaO<sub>2</sub>, se utiliza la de mayor gravedad (1, 2).

Al igual que en el adulto, los niños también deben evaluarse clínicamente en dos dimensiones: **una fase estática** (intensidad de la crisis al ingreso) y **una fase dinámica** (respuesta al tratamiento). El empleo de medidas objetivas como pruebas funcionales para evaluar el grado de obstrucción se debería intentar de realizar en todo niño mayor que colabore. En niños más pequeños, donde esto no es posible, la medición de la SaO<sub>2</sub> resulta de gran utilidad, de tal forma que la presencia de una SaO<sub>2</sub> inferior al 92% tras el tratamiento broncodilatador inicial, nos predice una mayor gravedad, con la necesidad de hospitalización para una terapia intensiva (Nivel de evidencia C).

Si no se dispone de un pulsioxímetro, el uso de los músculos accesorios y de pulso paradójico se correlaciona bien con la presencia de hipoxemia. La bradicardia, la cianosis (SaO<sub>2</sub> < 88 %), la dificultad para poder expresarse, la hipotensión, el deterioro del estado de conciencia (adormilado), el silencio auscultatorio (tórax silente) o los signos de fracaso muscular (movimientos paradójicos) son hallazgos que deben hacer sospechar una crisis de riesgo vital.

**Tabla 3. *Pulmonary Score* para la valoración clínica de las crisis asmáticas en niños\***

Puntuación	Frecuencia respiratoria		Sibilancias	Uso de esternocleidomastoideo
	< 6 años	≥ 6 años		
<b>0</b>	< 30	< 20	No	No
<b>1</b>	31-45	21-35	Final espiración	Incremento leve
<b>2</b>	46-60	36-50	Toda la espiración (estetoscopio)	Aumentado
<b>3</b>	>60	>50	Inspiración y espiración sin estetoscopio**	Actividad máxima

\*Se puntúa de 0 a 3 en cada uno de los apartados (mínimo 0, máximo 9)

\*\*Si no hay sibilancias y la actividad del esternocleidomastoideo está aumentada, puntúa el apartado “sibilancias” con un 3.

Fuente: GEMA 2009

**Tabla 4. Valoración global de la gravedad de la crisis asmática integrando el *Pulmonary Score* y la SaO<sub>2</sub>**

	<i>Pulmonary Score</i>	SaO <sub>2</sub>
<b>Leve</b>	0-3	> 94%
<b>Moderada</b>	4-6	91-94%
<b>Grave</b>	7-9	< 91%

SaO<sub>2</sub>: Saturación de oxihemoglobina

Fuente: GEMA 2009



## 3. Tratamiento del ataque agudo de asma

### 3.1. Consideraciones generales

El abordaje terapéutico de las crisis asma tanto en adultos como en niños, se realiza en función de la gravedad y la respuesta al tratamiento (Nivel de evidencia D) (1). No obstante, se debe contemplar también el tiempo de evolución de la crisis, tratamiento previo administrado, tratamiento de mantenimiento, la existencia de enfermedades asociadas y/o la presencia de factores de riesgo (intubación previa, hospitalización el año anterior, glucocorticoides orales, etc.) (Nivel de evidencia D) (1). El manejo terapéutico de la exacerbación asmática en el niño no difiere sustancialmente del manejo del adulto.

Los objetivos principales del tratamiento son: revertir rápidamente la obstrucción al flujo aéreo, corregir la hipoxia (si es clínicamente significativa), restaurar la función pulmonar y establecer o modificar el plan terapéutico de fondo (2).

La instauración precoz del tratamiento es fundamental en el manejo de las crisis asmáticas.

Los pilares básicos del tratamiento de las crisis asmáticas son:

#### a) $\beta$ 2-adrenérgicos de corta duración.

Los  $\beta$ 2-adrenérgicos inhalados de corta duración administrados a altas dosis, de forma repetida a intervalos regulares, valorando la respuesta al tratamiento, constituyen el tratamiento de elección de las crisis de asma. (Nivel de evidencia A, grado de recomendación R1).

La administración de beta 2 agonistas de acción rápida mediante sistema de inhalador presurizado con cámara espaciadora ha demostrado ser al menos tan efectiva como los nebulizadores en el tratamiento del episodio agudo de asma (Nivel de evidencia A). Así, la medicación nebulizada debe restringirse a casos en que el paciente requiera un aporte de oxígeno para normalizar su SpO<sub>2</sub> y en los casos de asma de riesgo vital.

En casos de crisis severas o con mala respuesta al tratamiento inicial, se puede utilizar la nebulización continua, a un ritmo de 10 mg/h de salbutamol (Nivel de evidencia A) (1,2).

La administración parenteral (subcutánea o intravenosa) de salbutamol, sólo está indicada en pacientes ventilados o que no responden al tratamiento inhalado, ya que conlleva un mayor riesgo de efectos secundarios (Nivel de evidencia C) (1).

**b) Oxigenoterapia.**

Indicada para controlar la hipoxemia en las crisis graves y en las de riesgo vital. Se emplea cuando la SaO<sub>2</sub> basal es <92% (< 95% en mujeres embarazadas o con patología cardiaca), y < 94% en niños, con el fin de mantener una SaO<sub>2</sub> entre 95-98% (Nivel de evidencia C) (2).

Se administra mediante mascarillas tipo Venturi a fracciones inspiratorias de oxígeno (FiO<sub>2</sub>) elevadas (0,4-0,6).

Generalmente la administración de oxígeno al 28-35% es suficiente, debiéndose evitar concentraciones elevadas por el riesgo de desencadenar una insuficiencia respiratoria hipercápnica, especialmente en aquellos pacientes con una mayor obstrucción (Nivel de evidencia C) (1). Por ello, cuando se desconozca la SaO<sub>2</sub> basal, la oxigenoterapia no debe ser superior al 35% (2).

En crisis de asma severa, que cursen con hipoxemia, se administra la terapia broncodilatadora con oxígeno mediante nebulizadores (Nivel de evidencia A).

**c) Corticoides sistémicos.**

El tratamiento con corticoides sistémicos de las crisis asmáticas ha demostrado que disminuye las recaídas, los reingresos hospitalarios y el uso de  $\beta$ 2-adrenérgicos.

Excepto en crisis muy leves, deben administrarse siempre, ya que aceleran la resolución de las exacerbaciones. Están indicados principalmente si:

- no revierte la obstrucción de las vías aéreas con agonistas  $\beta$ 2 adrenérgicos de acción rápida inhalados
- el paciente ya estaba en tratamiento con glucocorticoides orales
- el paciente ya ha tratado la crisis con otras opciones farmacológicas sin éxito

- antecedentes de crisis previas que han precisado glucocorticoides orales

Aunque se recomienda una administración precoz en el tratamiento de las crisis moderadas o graves o sin respuesta al tratamiento inicial, hay que tener en cuenta que su acción no se inicia hasta transcurridos al menos 60-90 minutos.

La vía de administración oral es preferible a la intravenosa, ya que la eficacia es la misma (Nivel de evidencia A). No se recomienda la vía intramuscular, ya que es más errática (2).

Se recomienda utilizar pautas cortas a dosis de 30-60 mg/día de prednisona oral o su equivalente, durante 7-14 días, no requiriéndose una pauta de descenso progresivo. En las crisis graves se debe valorar la administración inicial por vía intravenosa de hidrocortisona (100-200 mg) o metilprednisolona (40-80 mg).

**d) Otros fármacos que pueden resultar útiles en el tratamiento de una crisis asmática.**

*Los glucocorticoides inhalados* también se pueden administrar junto con broncodilatadores, de forma repetida, en intervalos no superiores a 30 minutos y durante los primeros 90 minutos, ya que producen un incremento precoz (1-2 horas) de la función pulmonar (Nivel de evidencia A) (1). Si bien su empleo por vía inhalada es complementario, no sustituyendo a la utilización por vía sistémica, que es la de elección (2).

En pacientes adultos con crisis moderada o grave, la administración de *formoterol* ( $\beta_2$  de acción larga e inicio rápido) en dispositivo de polvo seco, tiene una acción equivalente a salbutamol (Nivel de evidencia B) (1).

En caso de que la utilización de salbutamol no proporcione una respuesta satisfactoria, se puede añadir *bromuro de ipratropio*, ya que esta asociación proporciona un incremento de la broncodilatación (Nivel de evidencia A). Se puede emplear tanto nebulizado como en cartucho presurizado con cámara de inhalación (1,2). El bromuro de ipratropio no se ha demostrado eficaz en el asma estable o crisis leves; y en las crisis moderadas o graves es menos eficaz que los  $\beta_2$ - adrenérgicos de acción corta como monoterapia (2).

La nebulización de salbutamol en una solución isotónica de *sulfato de magnesio* no produce beneficios adicionales excepto en el subgrupo de pacientes con FEV1 inferior al 30%. En pacientes con obstrucción muy grave (FEV1 inferior al 20%) y mala respuesta al tratamiento, se puede utilizar sulfato de magnesio intravenoso y en dosis única de 1-2 mg durante 20 minutos (Nivel de evidencia B) (1,2).

La *aminofilina intravenosa* no ha demostrado mayor efecto broncodilatador que la terapia inhalada y presenta mayor número de efectos secundarios, por lo que no está indicada generalmente en las crisis asmáticas (Nivel de evidencia A).

La *adrenalina*, únicamente está indicada en el caso de que la crisis asmática este englobada en un cuadro de anafilaxia.

Respecto al tratamiento con *heliox o antagonistas de los receptores de leucotrienos*, no hay datos que respalden su empleo en las crisis asmáticas moderadas-graves (1).

#### e) Ventilación mecánica.

Ante insuficiencia respiratoria refractaria o indicadores de exacerbación grave a pesar del tratamiento, se valorará la ventilación mecánica no invasiva o remisión del paciente a la UCI para intubación y ventilación mecánica (Nivel de evidencia D). Con el modo de ventilación mediante hipercapnia permisiva se han observado mejores resultados que con las modalidades habituales de ventilación (Nivel de evidencia C) (1).

## 3.2. Protocolo de actuación ante el ataque agudo de asma en el adulto

### 3.2.1. Crisis leves

El tratamiento de las crisis leves podría iniciarse en el domicilio del paciente, siempre que se haya realizado una correcta educación sanitaria y el paciente disponga de un plan escrito de actuación ante las crisis o en los centros de los centros de Atención Primaria.

El tratamiento de la crisis leve en el domicilio se llevará a cabo con un Agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de acción corta administrado mediante inhalador presurizado (IP), acudiendo a un centro sanitario en caso de no mejorar. Se utiliza salbutamol (o terbutalina) a dosis de 200 a 400  $\mu\text{g}$  con cámara de

inhalación (de 2 a 4 pulsaciones) cada 20 minutos durante la primera hora. Si la respuesta es satisfactoria, se continúa con salbutamol a dosis de 2 inhalaciones cada 3-4 horas hasta la remisión de la crisis (1-3). Si el paciente es atendido en un centro sanitario, se puede administrar también en nebulización a dosis de 2,5-5 mg de salbutamol (de 0,5 a 1 cc de la solución para nebulizar) ó 10 mg de terbutalina en 3 cc de suero fisiológico con oxígeno a 6-9 lpm durante la primera hora.

Si en las primeras 2 horas el paciente permanece asintomático, con un PEF mayor al 70% del teórico o del mejor valor personal, no se suele precisar más tratamiento.

Excepto en crisis muy leves, los corticoides sistémicos deben administrarse siempre, ya que aceleran la resolución de las exacerbaciones. Se administra prednisona vía oral, a dosis de 0,5-1 mg/kg/día (o su equivalente de otros corticosteroides), durante 5 a 10 días (Nivel de evidencia A, grado de recomendación R1). No es necesaria la disminución progresiva de la dosis. La finalidad es conseguir una mejoría más rápida, evitando posibles recaídas (1-3).

### 3.2.2. Crisis moderadas

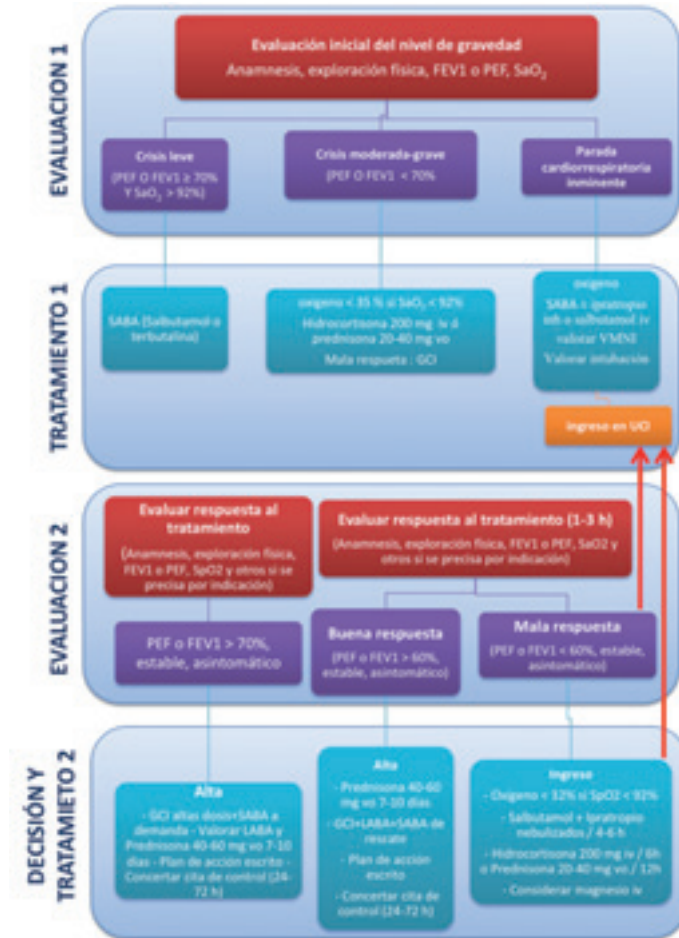
Las crisis moderadas pueden tratarse en los centros de Atención Primaria, siguiendo las pautas de tratamiento recomendadas en la figura 1, no precisando ser derivadas al hospital si responden satisfactoriamente. En caso de mala evolución a pesar del tratamiento, sospecha de complicaciones o imposibilidad de seguimiento correcto de la crisis, hay que plantear el traslado a un Servicio de Urgencias hospitalario, iniciando el tratamiento correspondiente a una crisis grave (figura 1).

### 3.2.3. Crisis moderadas-graves

Las crisis asmáticas moderadas-graves se deben atender en Servicio de Urgencias Hospitalario. La respuesta inicial al tratamiento, tanto clínica como funcional, predice mejor la necesidad de ingreso que la gravedad de la crisis al inicio (2).

En primer lugar, deben examinarse los síntomas y los signos que indiquen extrema gravedad o riesgo vital y que obliguen a contactar con las unida-

Figura 1. Algoritmo del tratamiento de la crisis asmática del adulto.



Abreviaturas: FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo; SaO<sub>2</sub>: saturación de oxihemoglobina; SABA: β2 adrenérgicos de acción corta; LABA: β2 adrenérgicos de acción larga; GCI: glucocorticoides inhalados; VMNI: ventilación mecánica no invasiva

Fuente: GEMA, Proceso Asistencial Integrado: Asma

des de cuidados intensivos ante la posibilidad de intubación y ventilación mecánica. El siguiente paso en la valoración es la medición objetiva del grado de obstrucción y las alteraciones del intercambio gaseoso mediante la determinación del PEF o del FEV1 y la pulsioximetría.

En las Crisis graves-moderadas, administraremos:

- 1) Oxígeno en concentraciones inspiratorias altas (40-60%), controlando que la SatO<sub>2</sub> sea siempre > 92%. La utilización de flujos altos permite nebulizar fármacos inhalados.
- 2) Agonistas  $\beta$ 2 adrenérgicos de acción corta por vía inhalatoria. La pauta recomendada es de tres dosis consecutivas de salbutamol (2,5 mg) cada 30 min en función de la respuesta o, en casos graves, la nebulización continua a un ritmo de 10 mg/h.
- 3) La utilización de bromuro de ipratropio nebulizado (0,5 mg) en la fase inicial de las crisis asmáticas en pacientes con pobre respuesta inicial a los agonistas  $\beta$ 2 adrenérgicos puede conseguir un aumento del grado de broncodilatación (evidencia A).
- 4) Administración temprana de esteroides (100-200 mg de hidrocortisona o 40-60 mg de metilprednisolona), ya que disminuye la mortalidad, los índices de admisión y las recaídas a corto plazo. La nebulización de corticoides durante la crisis puede ser una alternativa (evidencia B).
- 5) La falta de respuesta clínica y funcional obliga a añadir otros broncodilatadores como el Sulfato de magnesio, en dosis única de 1,2-2 g durante 20 min, o la aminofilina (5 mg/kg durante 20 min).

Los pacientes que no necesiten de ingreso hospitalario, deben permanecer por lo menos 60 minutos en una situación clínica y funcional estable, antes de ser dados de alta. Siempre se debe instruir al paciente en el seguimiento adecuado del tratamiento posterior, la revisión del plan terapéutico de mantenimiento y proporcionar o revisar el programa de educación del asma (1). Antes de las 72 horas debe ser valorado por su médico de Atención Primaria (2).

La respuesta máxima broncodilatadora se alcanza a las 3 horas. Es por ello, que en este intervalo de tiempo es cuando se debe valorar la necesidad de ingreso hospitalario (Nivel de evidencia C), considerándose criterios de ingreso hospitalario:

- Mala respuesta al tratamiento indicado, con persistencia de los síntomas
- Necesidad de oxigenoterapia para mantener la SaO<sub>2</sub> > 92%
- Reducción persistente de la función pulmonar (FEV1 o PEF <40%) (Nivel de evidencia D)

La decisión del alta hospitalaria depende, por un lado, de la respuesta clínica y funcional al tratamiento administrado y, por otro, de las condiciones individuales. Los pacientes ingresados pueden ser dados de alta siempre que cumplan los siguientes criterios:

- Desaparición o mejoría significativa de los síntomas respiratorios por los que ingresó el paciente.
- PEF > 70% de su mejor valor personal en situación estable
- Variabilidad diaria del PEF < al 20%
- SatO<sub>2</sub> superior al 90%
- Utilización de  $\beta$ 2 agonistas de acción corta a demanda menos de 3 veces/día
- Ausencia de disnea significativa al andar (1).

En el momento del alta hospitalaria, todos los pacientes deben disponer de un plan escrito en el que se informe del tratamiento y las acciones que se deben realizar en caso de deterioro, al tiempo que se asegura un seguimiento médico en al menos 24-48 h tras el alta. Los pacientes deben conocer los conceptos básicos de su enfermedad, los factores agravantes y las características de las distintas opciones terapéuticas. Es asimismo fundamental asegurar la realización correcta de las maniobras inhalatorias y la utilización de los medidores de PEF. El tratamiento al alta debe incluir Agonistas  $\beta$ 2 adrenérgicos inhalados larga duración y Agonistas  $\beta$ 2 adrenérgicos inhalados de acción corta a demanda, corticoides inhalados en dosis altas y esteroides orales (40 mg/día).

En caso de que no haya mejoría (PEF o FEV1 < 50% o deterioro progresivo en el PEF), se procederá a contactar con la UCI si la gravedad lo requiere. Las causas que justifican el ingreso en la UCI son:

- Necesidad de intubación y ventilación mecánica
- Deterioro progresivo del nivel de conciencia o fatiga muscular

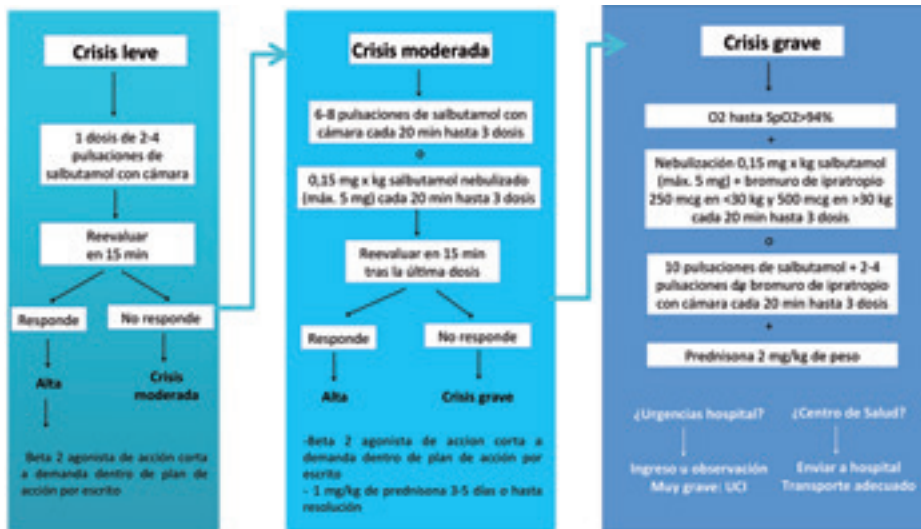


- Parada cardíaca o respiratoria
- Insuficiencia respiratoria global ( $\text{pH} < 7,3$ ,  $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg o  $\text{PaCO}_2 > 45$  mmHg) a pesar del tratamiento con oxígeno en concentraciones altas ( $\text{FiO}_2 > 50\%$ ).

### 3.3. Protocolo de actuación ante el ataque agudo de asma en el niño

Las exacerbaciones leves-moderadas pueden tratarse en atención primaria. Las crisis graves y/o con sospecha de complicaciones, antecedentes de crisis de alto riesgo o falta de respuesta al tratamiento se derivarán a los servicios de urgencias hospitalarios tras la administración de las primeras dosis de broncodilatadores y GCC (fig. 2).

Figura 2. Algoritmo del tratamiento de la crisis asmática en el niño.



Fuente: GEMA, Proceso Asistencial Integrado: Asma

### 3.3.1. Crisis asmática leve

Los **Agonistas  $\beta_2$  de acción corta** administrados de forma precoz y repetida constituyen la primera línea de tratamiento, siendo la vía inhalatoria la de elección por su mayor efectividad (Nivel de evidencia A, grado de recomendación R1). El fármaco más utilizado es el salbutamol, empleándose mediante cartucho presurizado más cámara espaciadora y administrándose de 2-4 pulsaciones (100  $\mu\text{g}$  por pulsación). Habitualmente, las crisis leves responden a la administración de 2-4 pulsaciones de 100 mg de salbutamol cada 20 min en la primera hora.

En niños mayores puede emplearse terbutalina en dispositivo de polvo seco (Turbuhaler®) si saben utilizarlo correctamente.

En caso de falta de respuesta a tratamiento broncodilatador a los 15 minutos, la crisis ya la catalogamos como moderada.

Los **Glucocorticoides orales**, deben añadirse al tratamiento anterior, siempre que existan antecedentes de crisis graves, se hayan utilizado recientemente, o bien no se consiga una mejoría mantenida con broncodilatadores (necesidad de  $\beta_2$  adrenérgicos de acción corta antes de las 4 horas). Se emplea prednisona o equivalentes, a dosis de 1 mg/kg/día, durante 3-5 días, sin reducción de dosis (Nivel de evidencia B, Grado de recomendación R1) (1)

### 3.3.2. Crisis asmática moderada

Se administraran **Agonistas  $\beta_2$  agonistas de acción corta**, 6 a 8 pulsaciones de salbutamol con inhalador presurizado más cámara (hasta 3 dosis en una hora) o nebulizado (0,15 mg/kg) o terbutalina nebulizada (5-10 mg) cada 20 minutos, hasta 3 dosis en una hora (Nivel de evidencia A, grado de recomendación R1) (2)

Se deben administrar **Glucocorticoides orales** de forma precoz, prednisona 1 mg/kg o equivalente, en ciclos de 3-5 días y sin reducción gradual, o bien hasta resolución.

A los 15 minutos de administrada la última dosis de salbutamol (o terbutalina) se debe reevaluar, si la respuesta es satisfactoria y mantenida 1-2 horas, se puede dar de alta al niño con un tratamiento de base consistente en  $\beta_2$  agonistas de acción corta a demanda y corticoides orales, englobados en un plan de acción por escrito. En un plazo de 24-48 horas se debe remitir al niño al Pediatra para su control (2).

### 3.3.3. Crisis asmática grave

Ante una crisis asmática grave, administraremos **Oxígeno** de forma continua, mientras la situación clínica del niño/niña así lo requiera, y simultáneamente al resto del tratamiento, mediante mascarilla facial o gafas nasales con los flujos necesarios para conseguir SpO<sub>2</sub> >94%. No se ha demostrado que la oxigenoterapia sea un factor de riesgo en el empeoramiento de la hipercapnia en la insuficiencia respiratoria aguda en el niño, aunque se debe ser cauto en este apartado.

Administraremos **Agonistas β<sub>2</sub> agonistas de acción corta** en nebulización a una dosis de 0,15 mg/kg (máximo 5 mg) o 10 pulsaciones con cartucho presurizado más cámara espaciadora, cada 20 minutos hasta 3 tandas en una hora (1, 2).

Si no hay respuesta a un tratamiento inhalado máximo, se debe considerar la administración de 15 µg/kg de peso de salbutamol en bolo i.v. (Nivel de evidencia B) (2). La infusión continua i.v. (1-2 µg/kg/min) se valora en una UCI pediátrica y siempre bajo monitorización de ECG y electrolitos. Aún así, en la ficha técnica de salbutamol se indica que no se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de salbutamol solución inyectable en niños menores de 12 años y no se puede hacer una recomendación sobre la posología a partir de los datos disponibles.

Durante las dos primeras horas, añadiremos dosis frecuentes de **Bromuro de ipratropio** (Nivel de evidencia A). Si se emplea por dispositivo presurizado (20 µg/pulsación), se administra de 2 a 4 pulsaciones cada 20 minutos, hasta 3 dosis en una hora, siempre después de la administración del β<sub>2</sub> agonista de acción rápida. Si se emplea nebulizado, la dosis es de 250 µg en < 30 kg de peso y 500 µg en > 30 kg, utilizando en la misma nebulización bromuro de ipratropio más β<sub>2</sub> de acción corta y hasta 3 dosis en una hora (Nivel de evidencia A) (1,2)

Los **Glucocorticoides sistémicos** se administra precozmente (en la primera hora) (Nivel de evidencia A, grado de recomendación R1), siendo la vía oral la elección, empleándose 1-2 mg/kg/dosis (máximo 60 mg) de prednisona o equivalente.

Aunque existen varios estudios que no recomiendan la utilización de **Glucocorticoides inhalados** en niños, un metaanálisis sugiere que dosis elevadas y rápidas de glucocorticoides inhalados (500 µg de propionato de

fluticasona nebulizada cada 15 minutos u 800 µg de budesonida nebulizada cada 30 minutos), durante un periodo mínimo de 90 minutos tiene un efecto rápido y aditivo de los glucocorticoides orales, si bien nunca son sustitutos de éstos. En caso de utilización de inhalador presurizado más cámara, las dosis son de 500 µg de propionato de fluticasona cada 10 minutos o 400 µg de budesonida cada 30 minutos. (Nivel de evidencia B) (1, 2)

La **Aminofilina** se emplea a dosis de 5 mg/kg en bolo i.v. durante 20 minutos, continuando con una dosis de 1 mg/kg/hora en perfusión continua, con monitorización de ECG en UCI pediátrica. Se emplea en aquellos niños que no respondan a altas dosis de  $\beta_2$  adrenérgicos y glucocorticoides sistémicos (Nivel de evidencia C) (2).

El uso de *Sulfato de magnesio* está recomendado en crisis graves refractarias a los tratamientos anteriores, a dosis de 40 mg/kg (máximo 2 g) en perfusión lenta (2)

#### 3.3.4. Criterios de hospitalización

La decisión de ingresar al niño con agudización del asma debe hacerse de forma individualizada, valorando la duración y gravedad de los síntomas, las pruebas funcionales si se dispone de ellas, las características de las crisis previas, la facilidad de acceso al hospital y las condiciones familiares y ambientales.

Los criterios de ingreso hospitalario son:

- Crisis de asma grave; persistencia o empeoramiento de síntomas o signos clínicos tras tratamiento, manteniendo SaO<sub>2</sub> < 92%.
- Crisis de asma moderada o grave con antecedentes de asma de riesgo vital
- Crisis con respuesta incompleta al tratamiento correcto en niños que vivan a una distancia superior a 20 minutos del Servicio de Urgencias (de Atención Primaria u hospitalario) más próximo.
- Crisis moderadas o graves en niños cuyos tutores no comprendan las indicaciones del tratamiento a seguir, o con riesgo psicosocial que dificulte su cuidado (2)

Los criterios de ingreso en UCI pediátrica son:

- Asma grave sin respuesta al tratamiento de Urgencias hospitalaria
- Presencia o riesgo inminente de parada cardiorrespiratoria
- Hipoxemia:  $PO_2 < 60$  mm Hg y/o  $PCO_2 > 45$  mm Hg,  $SaO_2 < 90\%$  (2)

### 3.3.5. Criterios de alta hospitalaria

El niño/adolescente será dado de alta si existe:

- Buena respuesta clínica y funcional al tratamiento ( $FEV1 > 70\%$  del mejor valor personal,  $SaO_2 > 95\%$ )
- Mejoría mantenida tras 2 horas después de la última dosis de  $\beta_2$  agonista de acción corta
- No necesidad de  $\beta_2$  agonista de acción corta antes de 3-4 horas
- Familia con capacidad de seguimiento adecuado en domicilio (2)

## 3.4. Tratamiento de los ataques agudos de asma en el embarazo

El ataque agudo de asma durante el embarazo es un problema médico frecuente, que puede afectar al feto tanto por la hipoxia materna como por los efectos derivados del tratamiento,

Aproximadamente un 20% de las gestantes con asma persistente precisan asistencia en urgencias y un 8% requieren hospitalización (4). Por tanto, es esencial que las mujeres sepan reconocer lo más precozmente posible los signos y síntomas de un ataque de asma, ya que un pobre control del asma se asocia a mortalidad perinatal, preeclampsia, parto prematuro y bajo peso al nacimiento. Entre los signos y síntomas que deben alertar a la mujer de un empeoramiento de su asma encontramos la presencia de tos, disnea, sibilancias, disminución del movimiento fetal o un 20% de descenso del PEF.

La hipoxia materna directamente origina hipoxia fetal. Por otra parte, un mal control del asma conlleva hipocapnia, que originara indirectamente hipoxia fetal al reducir el flujo sanguíneo útero-placentario (5). Por ello, las exacerbaciones asmáticas deben ser tratadas de forma precoz y contundente.

Las recomendaciones en el tratamiento de las exacerbaciones agudas en las mujeres asmáticas embarazadas no difieren de las de las mujeres no gestantes. Son de elección los **Agonistas  $\beta_2$  agonistas de acción corta** (Salbutamol o terbutalina). El **bromuro de ipratropio y la teofilina** se recomienda solo en aquellas mujeres que no mejoran sustancialmente tras la administración de agonistas  $\beta_2$ - adrenérgicos inhalados. Si se utilizan teofilinas, hay que tener en cuenta que en especial el tercer trimestre, se produce una disminución en el aclaramiento de estos fármacos, por lo que se recomienda una estricta monitorización de niveles plasmáticos. Se debe valorar riesgo-beneficio en el empleo de los **glucocorticoides sistémicos**, teniendo en cuenta que un asma grave pobremente tratado, puede provocar mortalidad materna y/o fetal. Las recomendaciones recientes apoyan la utilización de glucocorticoides orales, en el tratamiento prolongado del asma grave o en el tratamiento de las exacerbaciones durante el embarazo (4). Aunque el corticoide inhalado de elección en la gestante asmática es la budesonida, recientes estudios enfatizan que no existe un dato concluyente que sugiera que los otros glucocorticoides sean menos seguros durante el embarazo. Por tanto, si una mujer está utilizando previo al embarazo otros glucocorticoides inhalados con buen control de su asma, no parece razonable modificar el mismo (4), aunque de entrada, dado que existe una mayor experiencia en su utilización, es razonable iniciar el tratamiento con budesonida.

El oxígeno es fundamental, y debe administrarse la cantidad suficiente para mantener una saturación de oxígeno ( $SaO_2$ ) de por lo menos 95%, para asegurar una oxigenación suficiente tanto de la madre como del feto. Si la saturación de oxígeno es menor a 70% del valor teórico respirando aire ambiental o si hay evidencia de compromiso fetal, la paciente debe ser hospitalizada, con seguimiento tanto médico como obstétrico, recomendándose, asimismo, realizar una monitorización fetal durante la crisis (5).

## 4. Bibliografía

- 1) Guía Española para el manejo del asma (GEMA 2009). <http://www.gemasma.com>
- 2) Asma: Proceso Asistencial Integrado. Consejería de Salud, Junta de Andalucía. Junio 2012, pp. 155- 166
- 3) Global Initiative for Asthma (GINA 2011). [http //www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
- 4) NAMAZY J.A., *et al.* (2006), «Current guidelines for the management of asthma during pregnancy», *Immunol Allergy Clin N Am* 26, pp. 93-102
- 5) CYDULKA, R.K. (2006), «Acute asthma during pregnancy», *Immunol Allergy Clin N Am* 26, pp. 103-117









# Capítulo 20. Orientación diagnóstica y tratamiento de la urticaria y el angioedema en urgencias

**Manuel Alcántara Villar, Luis Palacios Colom.**  
Unidad de Alergología. Complejo Hospitalario de Jaén



## 1. Introducción/Definición

La urticaria es una enfermedad frecuente de la piel que afecta hasta al 25% de la población general en algún momento de la vida. Puede aparecer a cualquier edad, si bien se ha observado una distribución bimodal con un pico entre los 0 y 9 años y otro desde los 30 a los 40 años. 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).

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 y autolimitado en la mayoría de las ocasiones, 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.

Aunque el angioedema puede en ocasiones acompañar a la urticaria, se trata de una enfermedad cutánea con su propia entidad cuando éste se manifiesta aislado. Se clasifica fundamentalmente en dos tipos, según el mediador principal: histaminérgico, y bradikinérgico. El angioedema (AE) resultante de la liberación de histamina (histaminérgico) se asocia frecuentemente a urticaria y responde al mismo tratamiento de la urticaria, anti-histamínicos y corticoides, precisando a veces tratamiento con adrenalina.

Dentro del AE mediado por bradiginina (BK) hay dos grandes grupos (figura 1):

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).

Figura 1. Clasificación del Angioedema mediado por Bradicinas

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 IECAs	

## 2. Manifestaciones clínicas

La urticaria y el angioedema son enfermedades de la piel, fundamentalmente limitadas a ésta, que cursan con formación de habones dérmicos superficiales (lesión típica de la urticaria) o reacciones dermosubcutáneas de localización más profundas (angioedema).

La urticaria se caracteriza 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, como ya hemos comentado, son la consecuencia de la vasodilatación y el edema de la dermis superficial. La presencia de prurito de intensidad variable y duración de minutos u horas es muy característica (si la lesión persiste más de 24 horas debemos sospechar una vasculitis urticaria). 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/vitropresión, 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. La evolución de la urticaria crónica es impredecible, con remisiones espontáneas y recaídas. No hay estudios prospectivos y retrospectivos que hayan examinado la influencia de los tratamientos en el curso natural de la urticaria crónica.

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.

El angioedema (AE) es una hinchazón localizada del tejido subcutáneo o submucoso que puede afectar a cualquier localización del cuerpo. El angioedema histaminérgico tiene las mismas características fisiopatológicas y clínicas que la urticaria excepto su localización en la dermis que es más profunda. Se caracteriza por una zona edematosa, pruriginosa, de contornos delimitados y con un halo eritematoso, generalmente evanescentes, de evolución rápida, fugaz, cambiantes y que desaparece sin dejar secuelas en menos de 24 horas.

En el AE bradikinérgico o mediado por bradisinina (BK) no hay cambios 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.

### 3. Evaluación del paciente con sospecha clínica

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.

La historia clínica es la herramienta más útil para poder realizar una adecuada evaluación del paciente con urticaria o angioedema y, en algunos pacientes, identificar la causa. A pesar de ello en la mayoría de los casos de urticaria crónica o angioedema recidivante (hasta un 80%), no llegamos a conocer el origen, siendo clasificada como urticaria crónica o angioedema recidivante idiopática. Recientemente se ha publicado que un 40 a 50% de los pacientes diagnosticados de urticaria crónica idiopática pueden padecer una urticaria crónica autoinmune.

Se ha demostrado que la historia clínica no es 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/angioedema. 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, duración de los ataques y antecedentes familiares), 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.

Es necesario hacer énfasis en último lugar de que el enfoque diagnóstico para la urticaria en niños debe ser el mismo que el de los adultos.

### 3.1. Urticaria/angioedema histaminérgico

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, 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 2 y 3).

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 aeroalérgenos (pólenes o epitelios) o ingesta de pescado crudo o poco cocinado (alergia a *Anisakis simplex*). En estos casos, la rentabilidad diagnóstica de un estudio alérgico 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. Es importante resaltar que los Aines son el principal factor que exacerba la urticaria crónica idiopática.

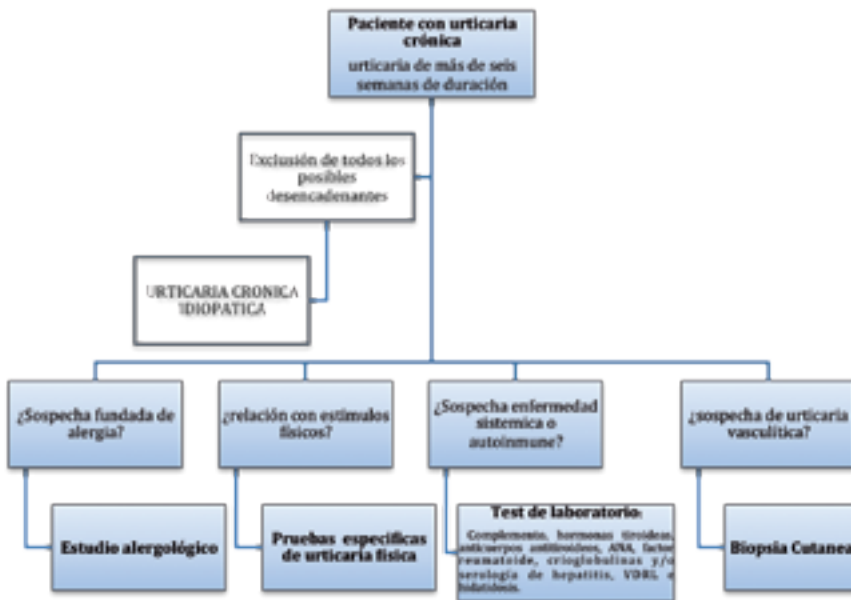
Otro dato a indagar es la presencia de síntomas sistémicos asociados, como artromialgias, fiebre o síndrome constitucional, lo que puede guiar hacia una posible etiología infecciosa, enfermedad inflamatoria, neoplásica, etc. En urticarias agudas de etiología infecciosa es típico atribuir; frecuentemente de forma errónea, la causa de la urticaria a algún fármaco administrado en el curso de la infección.



Figura 2. Algoritmo diagnóstico en casos de urticaria aguda



Figura 3. Algoritmo diagnóstico en casos de urticaria crónica



Otros desencadenantes que exploraremos son los factores físicos (frío, calor, ejercicio, vibración, presión o exposición solar) que nos orientarían al diagnóstico de las urticarias físicas. La confirmación de estos como causa de la urticaria se realizará mediante pruebas específicas que se recogen en la tabla 1. La biopsia de zona de piel afectada sólo se recomienda cuando las lesiones cutáneas duran en la misma localización más de 24 horas.

Tabla 1. Pruebas diagnósticas en urticarias físicas

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

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

### 3.2. Angioedema Bradicinérgico

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

El primer paso en el diagnóstico es intentar 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 histamina. Los indicios clínicos para el diagnóstico de angioedema se describen en la tabla 2.

Para el diagnóstico de la deficiencia de C1INH se requiere de la confirmación del laboratorio con la medición del C4, C1INH, y el nivel funcional del C1INH. Cuando existe la sospecha de esta forma de angioedema el paciente debe ser derivado para realizar un estudio más exhaustivo.

Una mención especial requiere el angioedema mediado por 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 IECAS. 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 bradicinina están elevados durante los episodios de angioedema.

Tabla 2. Indicios clínicos para el diagnóstico de angioedema. 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)

Características	Asociación clínica
<b>Urticaria acompañante</b>	Mediada o no por IgE y generalmente debida a la activación de los mastocitos.
Duración de la hinchazón	El angioedema mediado por mastocitos dura < 48h y mediado por bradicina > 72h.
<b>Edema de asas intestinales</b>	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.
Predislección por la cara, boca y vías respiratorias superiores	Sugerente de angioedema inducido por IECA o con AEH nivel normal de C1INH.
<b>Síntomas prodrómicos</b>	Característica de AEH, especialmente eritema marginado; ocurre hasta en el 50% de los pacientes con AEH.
Historia familiar de angioedema	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.

La clínica de angioedema también ha sido asociada con fármacos bloqueadores del receptor de angiotensina (ARA II), con aliskiren (fármaco inhibidor de la renina) y con los nuevos inhibidores de la DPP-4 (gliptinas) para el tratamiento de la diabetes. La tasa de angioedema en pacientes tratados con un ARA es sustancialmente menor en comparación con los pacientes tratados con una IECA.

## 4. Tratamiento

### 4.1 Urticaria

#### 4.1.1 Tratamiento específico

El tratamiento específico va a depender de cuál sea la etiología de la Urticaria. Ante una sospecha fundada de la causa tras una historia clínica detallada y, en caso necesario, de pruebas complementarias se actuará siguiendo las siguientes recomendaciones:

- 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.
- No hay necesidad de recomendar una dieta restrictiva a los pacientes que sufren urticaria crónica. La urticaria crónica no está relacionado con la alergia alimentaria mediada por IgE.

#### 4.2.1. Control de los síntomas

En la mayoría de los casos 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 (clorfeniramina, 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.**

En el caso de la urticaria crónica no hay factores predictivos de respuesta al tratamiento, por lo tanto este debe ser individualizado y el facultativo debe conocer y ofrecer las diferentes estrategias según la evolución del cuadro clínico.

Todas las guías y los artículos de revisión publicados en los últimos años coinciden en la conveniencia de elevar hasta cuatro veces, la dosis de antihistamínicos H1 respecto a las dosis establecidas inicialmente para llegar a controlar de forma adecuada los síntomas de urticaria. En ciertas ocasiones, puede ser interesante 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. Debido a la variabilidad de respuesta individual y tolerabilidad a los antihistamínicos a todos los pacientes se les debe ofrecer una opción entre dos o más antihistamínicos H1 no sedantes.

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.

Los **antihistamínicos anti-receptores H2** se han utilizado en el tratamiento de la urticaria crónica resistente a tratamiento con antihistamínico, sin embargo, un metaanálisis 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 muy seleccionados con urticaria crónica urticaria y particularmente en aquellos con respuestas adversas a AINES, urticaria retardada por presión o urticaria autoinmune, aunque no hay estudios que respalden su utilización de forma rutinaria.

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. Las últimas revisiones en la literatura ya recomiendan que se debe considerar Omalizumab en pacientes que sufren urticaria crónica sin respuesta al tratamiento con altas dosis de antihistamínicos H1.

La urticaria **en niños** debe ser manejada de la misma manera que para los adultos. Actualmente, ketotifeno y cetirizina se pueden utilizar en los bebés desde la edad de 6 meses; levocetirizina, loratadina, desloratadina y ebastina se pueden utilizar desde los 2 años de edad; y la rupatadina se puede utilizar a partir de 6 años de edad. Las directrices recientes incluyen recomendaciones específicas para evitar la primera generación antihistamínicos H1 en niños debido al probable impacto en el rendimiento escolar.

Como norma general durante **el embarazo y la lactancia** los antihistamínicos, etiquetados como categoría B son los recomendados como terapia de primera línea en la urticaria, utilizando el nivel mínimo de medicamento que es eficaz. Si bien la hidroxicina es el único antihistamínico contraindicado según ficha técnica, durante la gestación se recomiendan loratadina, cetirizina, levocetirizina y clorfeniramina. En la lactancia se recomiendan loratadina y cetirizina.

En la figura 4 se muestra el algoritmo de tratamiento en la urticaria crónica, recomendado por las principales guías clínicas. Todas estas recomendaciones se pueden extrapolar al tratamiento del angioedema que acompaña a la urticaria o bien al angioedema histaminérgico aislado.

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)



## 4.2. Angioedema

En el tratamiento de los angioedema no histaminérgicos podríamos diferenciar el tratamiento de los ataques, del tratamiento profiláctico (a corto y a largo plazo). Todos los pacientes con déficit de C1INH ya conocido deben tener un plan establecido de tratamiento. Así mismo estos pacientes, en algunos casos poseen medicación de rescate para su autoadministración o para aportarlos en los servicios de urgencias, ya que algunos de estos fármacos no están disponibles en todos los centros.

En los casos en los que no exista un diagnóstico de este tipo de angioedema y exista una sospecha clínica alta, o una mala respuesta al tratamiento habitual del angioedema histaminérgico, está justificado y se debe considerar la utilización de la terapia que se muestra a continuación, especialmente en situaciones que puedan comprometer la vida del paciente.



4.2.1. Tratamiento de los ataques

Los tratamientos actualmente aprobados se enumeran en tabla 3.

Tabla 3. Tratamiento de los ataques de angioedema bradicinérgico

Droga	Indicaciones de la EMA y de la FDA	Dosis recomendada	Mecanismo	Efecto adversos
Plasma-derivado nanofiltrado C1INH (Berinert®)	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 (Rhucin®)	Ataques agudos (pendiente en EEUU, aprobado en Europa)	50 U/Kg intravenosa.	Reemplazar el déficit	Poco frecuentes
Ecalantide (Kalbitor®)	Ataques agudos (en EEUU, no aprobado en Europa)	30mgr sc (administrada en 3 inyecciones de 10mgr/ml)	Inhibe la caliceína plasmática	Poco frecuentes
Icatibant (Firazyr®)	Ataques agudos	30 mgr sc	Antagonistas de los receptores B2 de la bradicinina	Reacción en el lugar de la inyección

Estos tratamientos son eficaces cuando se administran de forma temprana en un ataque. El plasma fresco congelado (PFC) se debe utilizar para tratar los ataques de angioedema cuando ningún otro tratamiento esté dis-

ponible. 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 virus.

#### 4.2.2. *Profilaxis a corto y largo plazo*

Como ya se ha comentado, los pacientes con diagnóstico confirmado de angioedema bradikinérgico deben tener un plan de tratamiento que deben conocer y comunicar al personal sanitario, especialmente ante intervenciones quirúrgicas y manipulaciones odontológicas. 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 vida. Este tratamiento deberá ser establecido y modificado por su médico responsable según evolución. No profundizaremos en este aspecto, ya que el tratamiento y seguimiento de estos pacientes a medio y largo plazo no corresponde al propósito de este capítulo.

## 5. Criterios de derivación de pacientes con urticaria y angioedema

Aunque a menudo, los pacientes con urticaria crónica son remitidos al alergólogo por la creencia de que subyace una etiología alérgica raramente, sobre todo en el caso de la urticaria crónica, se confirma este hecho. 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 5).

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 diagnóstico. Las reacciones alérgicas a los alimentos/conservantes son una causa rara de urticaria crónica, pudiendo excluirse esta posibilidad en base a una adecuada historia clínica. No obstante, la realización de pruebas cutáneas con una batería de aeroalérgenos 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.

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.

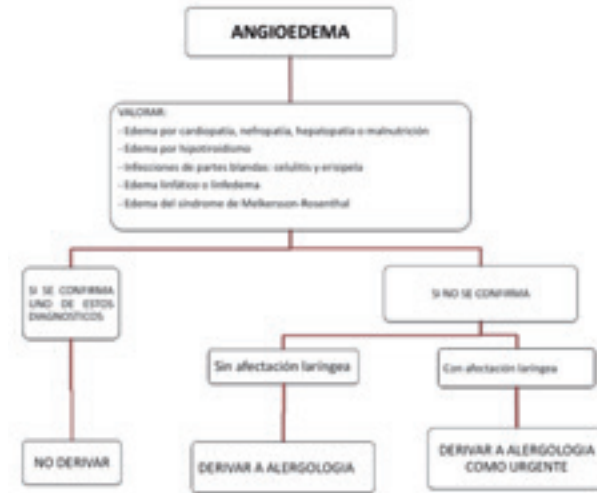
Figura 5. Protocolo de derivación a alergología de pacientes con Urticaria.



RECOMENDACIONES DE CONTINUIDAD ASISTENCIAL EN PATOLOGÍA ALERGOLÓGICA. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía

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 6). Además, por sus características clínicas, por su respuesta al tratamiento urgente y por su agregación familiar deben derivarse todos los angioedemas en los que se sospeche mediación bradicinérgica.

Figura 6. Protocolo de derivación a alergología de pacientes con Angioedema.



RECOMENDACIONES DE CONTINUIDAD ASISTECIAL EN PATOLOGÍA ALERGOLOGICA. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía

## 6. Bibliografía

- 1) POWELL, R.J, et al. (2007), «BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angioedema», *Clinical and Experimental Allergy* 37, pp. 631-650
- 2) ZUBERBIER, T., et al (2009), «EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria», *Allergy* 64, pp.1427-1443.
- 3) FLORIDO LÓPEZ, F. et al, Recomendaciones de continuidad asistencial en patología alergológica, Sevilla, Servicio Andaluz de Salud, Consejería de Salud, Junta de Andalucía.
- 4) 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
- 5) FERRER M, et al (2015), « Management of urticarial: not too complicated, not too simple », *Clin Exp Allergy* 45 (4), pp. 731-43.
- 6) 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 Inmunol* 21 (6), pp. 422-411.
- 7) ZURAW, B.L. et al. (2010), « Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema», *N Engl J Med.* 363, pp. 513-522.
- 8) 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.
- 9) CICARDI, M. et al. (2010), «The acquired deficiency of C1-inhibitor: lymphoproliferation and angioedema», *Curr Mol Med.* 10, pp. 354-360.
- 10) 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.

- 11) ZANICHELLI, A. et al. (2011), «Treatment of acquired angioedema with icatibant: a case report», *Intern Emerg Med.* 6, pp. 279-280.
- 12) CICARDI, M. et al. (2010), «Acquired angioedema», *Allergy Asthma Clin Immunol.* 6, pp. 14.
- 13) MILLOT, I. et al. (2012), «Treatment of a life-threatening laryngeal bradykininangio-edema precipitated by dipeptidylpeptidase-4 inhibitor and angiotensin-I converting enzyme inhibitor with prothrombin complex concentrates», *Br J Anaesth.* 109(5), pp. 827-9.

---

## SOBRE LOS AUTORES:

### Inmaculada M<sup>a</sup> Sánchez-Guerrero Villajos

Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad de Murcia. Premio Extraordinario de Doctorado. Médico especialista en Alergología. Actualmente desempeña su actividad profesional como Alergóloga del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia. Profesora Colaboradora Honoraria de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia. Es miembro de los comités de Inmunoterapia y de Alergia a Alimentos de la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica. Miembro de la junta directiva de Alergomurcia. Miembro de la Comisión Nacional de Alergología en representación de la Comisión de Recursos Humanos del Sistema Nacional de Salud (2010–2014). Autora de varios capítulos de libros y publicaciones en revistas de la especialidad nacionales e internacionales de prestigio.

### 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.

### 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).

### Pilar Serrano Delgado

Doctora en Medicina por la Universidad de Córdoba. Especialista en Alergología. Experta en capacitación avanzada en el tratamiento del asma bronquial. Actualmente desempeña su actividad profesional como F.E.A. en la UGC de Alergología del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba. Acreditada con nivel Experto por la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía. Profesora Asociada del Departamento de Medicina, Área Ciencias de la Salud, de la Universidad de Córdoba. Miembro del Comité de Inmunoterapia de la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica.

### Joaquín Quiralte Enríquez

Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Alergología. Actualmente desempeña su actividad profesional como Jefe de Sección de Alergología (Certificación de Calidad con nivel Excelente por la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía) en el Hospital Universitario Virgen del Rocío 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



---

### María del Robledo Ávila Castellano

Licenciada en Medicina. Especialista en Alergología. Actualmente desempeña su actividad como Facultativo Especialista en la Sección de Alergología del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla y es experto universitario en asma bronquial por la Universidad de Granada. Desde 2011, sus líneas de investigación preferente es la esofagitis eosinofílica y la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina.

### 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.

### M<sup>a</sup> José Rojas Vílchez

Licenciada en Medicina y Cirugía. Especialista en Alergología. Actualmente desempeña su actividad profesional como Alergóloga en el Hospital Universitario San Cecilio. Certificación de Calidad con nivel Experto por la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía. Colaboradora docente en Cursos de libre configuración “Alergología para estudiantes de medicina” de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada y en el Curso “Experto en Alergia a Fármacos y Alimentos (1<sup>a</sup> Edición), organizado por la Escuela Internacional de Posgrado de la Universidad de Granada. Secretaria de Alergosur.

---

### Julián López Caballero

Licenciado en Medicina y Cirugía. Especialista en Alergología. Actualmente desempeña su actividad profesional como Alergólogo en el Hospital Vithas Nuestra Señora de la Salud de Granada. Es Profesor colaborador de la Escuela de Posgrado de la Universidad de Granada. Autor de varios capítulos de libros y artículos en revistas con factor de impacto. Vocal de Alergosur.

### Miguel Ángel Muñoz Muñoz

Especialista en Alergología. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Actualmente desempeña su actividad profesional como alergólogo en el Complejo Hospitalario de Jaén. Autor de varios capítulos de libro y publicaciones en revistas prestigiosas de Biomedicina, así como, numerosas comunicaciones nacionales e internacionales en congresos de alergología.

### Carmen Laura Cañada Peña

Licenciada en Medicina. Actualmente desempeña su actividad como Médico Interno Residente de 4º año en la Unidad de alergología del Complejo Hospitalario de Jaén. Experto en Alergia a Fármacos y Alimentos, organizado por la Escuela Internacional de Posgrado de la Universidad de Granada. Coautor de diversos capítulos de libros, así como, numerosas comunicaciones nacionales e internacionales en congresos de alergología.

### Alfonso 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 Alergológica

---

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 Colom

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. Experto en Alergia a Fármacos y Alimentos, organizado por la Escuela Internacional de Posgrado de la Universidad de Granada. Autor de publicaciones Internacionales entre 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.

### Manuel Alcántara Villar

Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Alergología. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Experto capacitación avanzada en el tratamiento del Asma Bronquial y experto en alergia a Fármacos y Alimentos (Escuela Internacional de Posgrado de la Universidad de Granada). Actualmente desempeña su actividad profesional como alergólogo en el 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. Presidente de la comisión de redacción de la Revista Médica de Jaén, editada por el Complejo Hospitalario de Jaén. Vocal de Alergosur.

Las enfermedades alérgicas constituyen un problema de salud mundial, cuya prevalencia no cesa de aumentar. Se estima que entre el 15 y el 25 % de la población es alérgica a alguna sustancia y se prevé que esta cifra vaya creciendo en los próximos años.

El desconocimiento de las enfermedades alérgicas y la falta de un diagnóstico y un tratamiento adecuados conducen a una clara disminución de la calidad de vida relacionada con la salud, al aumento de las complicaciones y mortalidad, y a un incremento considerable en los costes sanitarios.

Con esta obra queremos contribuir a mostrar, los avances más recientes en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las enfermedades alérgicas más prevalentes. A lo largo de sus veinte capítulos, se describe desde una perspectiva práctica, cómo se diagnostica, cómo se trata y cómo se previene la alergia respiratoria, cutánea, alimentaria, medicamentosa, al veneno de insectos, látex o al anisakis.



CON LA COLABORACIÓN DE:

