

# HORIZONTES EN ALERGOLOGÍA: INNOVACIÓN, CLÍNICA Y PERSONA

Manuel Alcántara Villar  
(coordinador)



Universidad  
Internacional  
de Andalucía



Manuel Alcántara Villar  
(coordinador)

**HORIZONTES EN ALERGOLOGÍA:  
INNOVACIÓN, CLÍNICA Y PERSONA**



**Manuel Alcántara Villar**  
(coordinador)

**HORIZONTES EN ALERGOLOGÍA:  
INNOVACIÓN, CLÍNICA Y PERSONA**



Universidad  
Internacional  
de Andalucía

**EDITA:**  
UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE ANDALUCÍA (2026)

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

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

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

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

Fecha de la edición: 2026  
ISBN: 978-84-7993-436-1 (edición PDF web)  
ISBN: 978-84-7993-435-4 (edición papel)  
DEPÓSITO LEGAL: SE 881-2026



# ÍNDICE

<b>Presentación</b> .....	9
MANUEL ALCÁNTARA VILLAR	
<b>Capítulo 1</b> .....	11
Innovación terapéutica y medicina personalizada en alergología: el futuro ya está aquí	
J. FERNANDO FLORIDO LÓPEZ, M. <sup>a</sup> JOSÉ ROJAS VÍLCHEZ Y JULIA CORREA-ESTAÑ CACHORRO	
<b>Capítulo 2</b> .....	37
Anafilaxia: diagnóstico rápido y manejo de urgencia	
MIRIAM BERMÚDEZ BEJARANO Y PATRICIA DE MANUELES TABLIEGA	
<b>Capítulo 3</b> .....	57
Urticaria crónica espontánea de difícil control: diagnóstico, tratamiento y seguimiento	
MANUEL ALCÁNTARA VILLAR Y CRISTINA RUIZ GONZÁLEZ	
<b>Capítulo 4</b> .....	85
Mastocitosis: claves diagnósticas y terapéuticas en la práctica clínica	
DAVID GONZÁLEZ DE OLANO	
<b>Capítulo 5</b> .....	101
El paciente con tos crónica: diagnóstico integral y abordaje clínico	
GERARDO PÉREZ CHICA, PILAR BARRAGÁN REYES Y PABLO GARCÍA LOVERA	
<b>Capítulo 6</b> .....	127
Dermatitis atópica: manejo integral y novedades terapéuticas	
MANUEL GALÁN GUTIÉRREZ	

<b>Capítulo 7</b> .....	157
Rinitis y asma: un abordaje conjunto en el paciente alérgico	
ALFONSO J. MIRANDA PÁEZ	
<b>Capítulo 8</b> .....	193
Alergia alimentaria: retos clínicos y nuevas estrategias	
ANTONIO LETRÁN CAMACHO	
<b>Capítulo 9</b> .....	211
Alergia a medicamentos: estrategias clínicas y manejo seguro del paciente	
INMACULADA DOÑA DÍAZ	
<b>Capítulo 10</b> .....	247
Alergia y salud mental: el impacto invisible de las enfermedades alérgicas	
MIGUEL ENRIQUE ORTIGOSA LUQUE	
<b>Sobre los autores</b> .....	273

## PRESENTACIÓN

MANUEL ALCÁNTARA VILLAR  
*Coordinador*

Es un honor y una gran satisfacción presentarles *Horizontes en Alergología: innovación, clínica y persona*, una obra concebida para acompañar al clínico en un momento especialmente dinámico de nuestra especialidad, en el que la biotecnología, la medicina personalizada y la atención centrada en el paciente están transformando el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de las enfermedades alérgicas.

La alergología ha avanzado de forma notable en el diagnóstico y el tratamiento: disponemos de herramientas más precisas, de terapias biológicas que han mejorado el pronóstico de casos complejos y de nuevas estrategias de inmunoterapia. El desafío es aplicar estos avances con criterio clínico, de manera segura y eficaz, sin perder de vista la calidad de vida del paciente.

El contenido del libro se organiza en diez capítulos que recogen algunos de los temas más relevantes y actuales de la alergología. Se inicia con una visión de futuro sobre la innovación terapéutica y la medicina personalizada, y continúa con situaciones en las que la decisión clínica debe ser rápida y segura, como la anafilaxia. A continuación, se abordan retos que requieren un enfoque sistemático

y un seguimiento estrecho, como la urticaria crónica espontánea de difícil control, así como entidades complejas en las que el diagnóstico y el manejo exigen experiencia y coordinación, como la mastocitosis.

La obra incorpora también motivos de consulta frecuentes y, a la vez, desafiantes, como el paciente con tos crónica, y profundiza en patologías de gran impacto asistencial y social, como la dermatitis atópica, con especial atención a las novedades terapéuticas y al manejo integral. Dedicamos un espacio central al abordaje conjunto de rinitis y asma, entendiendo su continuidad clínica y la necesidad de estrategias coordinadas. Y completamos el recorrido con tres áreas de enorme relevancia: la alergia alimentaria, la alergia a medicamentos —con énfasis en el manejo seguro— y una dimensión a menudo invisibilizada, pero determinante: la relación entre alergia y salud mental, clave para comprender el impacto global de estas enfermedades y mejorar la atención centrada en la persona.

Este libro es, ante todo, el resultado de un esfuerzo colectivo. Quiero expresar mi agradecimiento a los autores y autoras de los capítulos, profesionales con amplia experiencia clínica y compromiso con la excelencia, por su rigor, generosidad y capacidad de síntesis. Gracias a su contribución, esta obra aspira a ser útil, actual y verdaderamente aplicable.

Asimismo, extiendo mi sincera gratitud al equipo de publicaciones de la Universidad Internacional de Andalucía (UNIA), y en especial a Felipe del Pozo, por su excelente trabajo, su cercanía y su atención constante, fundamentales para hacer posible este proyecto editorial.

Les invito a recorrer estas páginas con espíritu crítico y vocación práctica. Ojalá este libro les ayude a tomar mejores decisiones, a personalizar estrategias, a reforzar la educación y la adherencia, y a mantener siempre en el centro lo más importante: la persona que convive con la enfermedad alérgica.

**Manuel Alcántara Villar**  
*Coordinador*

## CAPÍTULO 1

# INNOVACIÓN TERAPÉUTICA Y MEDICINA PERSONALIZADA EN ALERGOLOGÍA: EL FUTURO YA ESTÁ AQUÍ

J. FERNANDO FLORIDO LÓPEZ, M.<sup>a</sup> JOSÉ ROJAS VÍLCHEZ  
Y JULIA CORREA-ESTAÑ CACHORRO

*Servicio de Alergología. Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada.*

## Resumen

La alergología atraviesa una profunda transformación impulsada por los avances en biología molecular, ciencias ómicas, inmunología y tecnologías digitales, que han dado lugar al paradigma de la medicina personalizada o de precisión. Este enfoque permite adaptar el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades alérgicas a las características biológicas, inmunológicas y clínicas de cada paciente, superando los modelos terapéuticos uniformes. La identificación de endotipos y biomarcadores ha sido clave para comprender la heterogeneidad de entidades como el asma, la rinitis o la urticaria crónica, y ha favorecido el desarrollo de terapias dirigidas. El diagnóstico molecular por componentes ha revolucionado la práctica clínica al diferenciar sensibilizaciones genuinas de reactividad cruzada, optimizando la indicación de inmunoterapia y la estratificación del riesgo clínico. Paralelamente, la irrupción de terapias biológicas ha permitido un control más eficaz de enfermedades alérgicas graves y refractarias, con una mejora significativa de la calidad de vida. La inmunoterapia alérgeno-específica avanza hacia una personalización molecular basada en perfiles de sensibilización y biomarcadores de respuesta. Finalmente, la integración de herramientas digitales, big data y datos ambientales consolida un modelo asistencial predictivo y dinámico, en el que la colaboración entre niveles asistenciales resulta esencial para una implementación efectiva de la medicina de precisión en alergología.

## Palabras clave

Alergología, medicina personalizada, diagnóstico molecular, terapias biológicas, inmunoterapia alérgeno-específica, biomarcadores.

## Abstract

*Allergology is undergoing a profound transformation driven by advances in molecular biology, omics sciences, immunology, and digital technologies, leading to the paradigm of personalized or precision medicine. This approach enables the adaptation of diagnostic and therapeutic strategies to each patient's biological, immunological, and clinical characteristics, moving beyond uniform treatment models. The identification of disease endotypes and biomarkers has been essential to understanding the heterogeneity of allergic conditions such as asthma, rhinitis, and chronic urticaria, fostering the development of targeted therapies. Molecular component-resolved diagnosis has revolutionized clinical practice by distinguishing genuine sensitization from cross-reactivity, thereby optimizing immunotherapy indication and risk stratification. In parallel, the emergence of biologic therapies has significantly improved disease control and quality of life in patients with severe and refractory allergic diseases. Allergen-specific immunotherapy is evolving toward molecular personalization based on sensitization profiles and predictive biomarkers. Finally, the integration of digital tools, big data, and environmental information supports a predictive and dynamic care model, in which coordination between healthcare levels is essential for the effective implementation of precision medicine in allergology.*

## Keywords

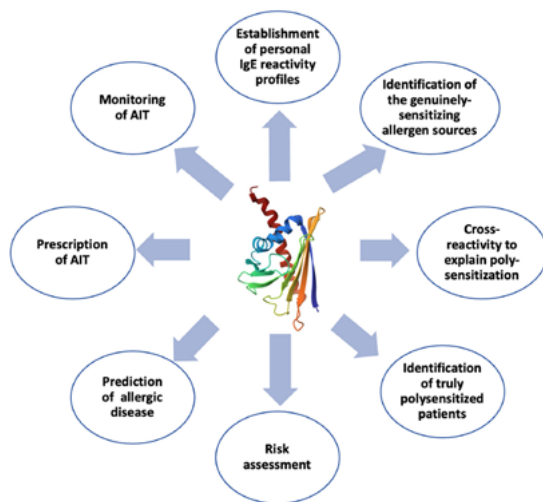
*Allergology, personalized medicine, molecular diagnosis, biologic therapies, allergen-specific immunotherapy, biomarkers.*

## 1. Innovación terapéutica y medicina personalizada en Alergología

La alergología se encuentra en una etapa de transformación profunda impulsada por los avances en biología molecular, genética, inmunología y tecnologías de la información. Esta convergencia está dando lugar a un nuevo paradigma clínico: la **medicina personalizada o de precisión**, cuyo propósito es adaptar las estrategias diagnósticas y terapéuticas a las características biológicas, genéticas y clínicas de cada paciente. En el ámbito de las enfermedades alérgicas —que incluyen rinitis, asma, dermatitis atópica, alergias alimentarias, urticaria crónica y anafilaxia, entre otras— esta aproximación ofrece una oportunidad inédita para optimizar los resultados clínicos, minimizar efectos adversos y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

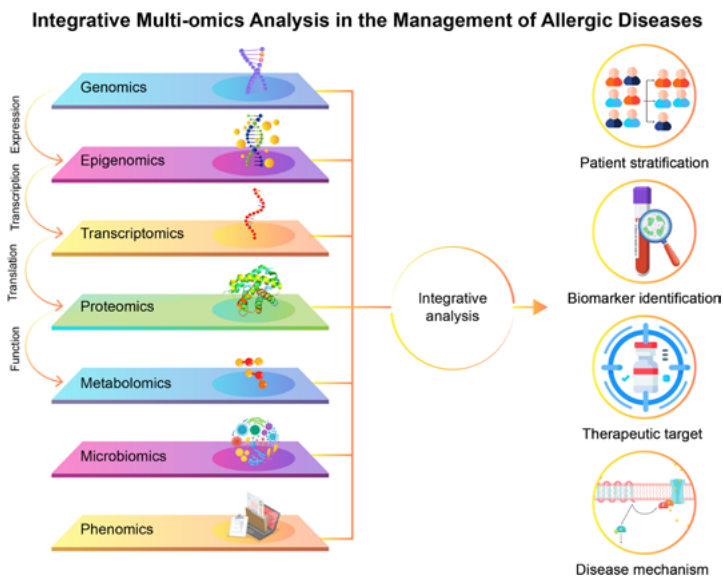
Las enfermedades alérgicas son entidades multifactoriales que resultan de una interacción compleja entre predisposición genética, exposiciones ambientales y factores epigenéticos. La creciente prevalencia mundial, junto con la heterogeneidad en la respuesta a tratamientos convencionales, ha impulsado la búsqueda de estrategias terapéuticas más específicas y eficaces. El progreso científico en este

**Figura 1.** Esquema de las distintas aplicaciones de la medicina de precisión en alergología. Obtenido de: Matricardi PM. Molecular allergy diagnosis enabling personalized medicine. *J Allergy Clin Immunol.* 2025;156(3):485-50





**Figura 3.** Resumen de las capas ómicas (genómica, epigenómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica, lipidómica y fenómica) y su relevancia en la práctica clínica. Esta figura resume cómo las diferentes capas ómicas brindan información distinta pero complementaria sobre la biología de las enfermedades alérgicas y respaldan aplicaciones clínicas como el diagnóstico, la monitorización y la estratificación del tratamiento. Obtenido de: Fukushima-Nomura A. Integrative omics redefining allergy mechanisms and therapeutic opportunities. Allergol Int. 2025;74(2):123-138



únicamente en síntomas o pruebas cutáneas a una evaluación molecular y funcional del sistema inmunitario del paciente.

Los avances en las ciencias ómicas: **genómica, transcriptómica, proteómica y metabolómica** han permitido descubrir marcadores biológicos asociados con diferentes tipos de inflamación alérgica. Por ejemplo, la caracterización de la inflamación tipo 2 (T2-high) —dominada por interleucinas como IL-4, IL-5 e IL-13, y por la producción de IgE— ha sido fundamental para desarrollar terapias biológicas dirigidas. En contraste, los pacientes con inflamación no tipo 2 (T2-low), en los que predominan neutrófilos o mecanismos no eosinofílicos, requieren estrategias distintas.

La integración de estos datos moleculares con la información clínica y ambiental constituye el núcleo de la medicina de precisión. De esta forma, el médico puede **estratificar** a los pacientes no solo por su diagnóstico clínico, sino por su perfil inmunológico y molecular, lo que permite seleccionar tratamientos dirigidos y predecir la respuesta terapéutica.

### 3. Avances diagnósticos: de la clínica a la biología molecular

Tradicionalmente, el diagnóstico de la enfermedad alérgica se ha basado en la historia clínica, las pruebas cutáneas y la determinación sérica de IgE específica frente a extractos alérgicos. Sin embargo, estos extractos contienen mezclas complejas de proteínas, lo que puede generar resultados difíciles de interpretar en pacientes polisensibilizados.

El **diagnóstico molecular o Component-Resolved Diagnosis (CRD)** permite analizar la sensibilización a nivel de moléculas alérgicas individuales, aportando información sobre el perfil de riesgo clínico y la relevancia clínica de la sensibilización. Su introducción ha supuesto un cambio de paradigma en el abordaje diagnóstico y terapéutico de las enfermedades alérgicas.

Las proteínas alérgicas pueden clasificarse en **componentes específicos**, que son marcadores genuinos de fuente y, por tanto, permiten identificar la fuente primaria de sensibilización (p. ej., Der p 1 y Der p 2 en el ácaro *Dermatophagoides pteronyssinus*); y panalérgenos, que son familias de proteínas altamente conservadas a lo largo de la evolución, presentes en múltiples fuentes alérgicas (pólenes, alimentos, látex, ácaros, epitelios, etc.), y que comparten una elevada homología estructural y de secuencia de aminoácidos. Como consecuencia, los anticuerpos IgE generados frente a un panalérgeno de una fuente pueden reconocer proteínas homólogas de otras especies, produciendo reactividad cruzada.

El reconocimiento de estas proteínas es esencial en el diagnóstico molecular, ya que la presencia de IgE frente a panalérgenos puede indicar sensibilización cruzada (no siempre clínicamente relevante) y no una sensibilización genuina frente a una fuente concreta.

### 3.1 Principales familias de panalérgenos

- **Profilinas:** Proteínas citosólicas implicadas en la polimerización de la actina, presentes en pólenes, frutas, vegetales y látex. P. ej: Bet v 2 (abedul), Phl p 12 (gramíneas), Ole e 2 (olivo) Hev b 8 (látex). Aparecen con frecuencia en pacientes polisensibilizados a pólenes. Suelen causar síndrome polen-fruta con síntomas leves orales (picor, prurito, leve edema). Su importancia diagnóstica se debe a que son un marcador frecuente de reactividad cruzada; por lo que no indican sensibilización primaria ni suelen justificar inmunoterapia específica.
- **Proteínas PR-10 (Bet v 1 homólogos):** Proteínas de defensa vegetal (Pathogenesis-Related class 10), termolábiles y sensibles a digestión. P. ej: Bet v 1 (abedul), Mal d 1 (manzana), Cor a 1 (avellana), Pru p 1 (melocotón). Están presentes en pólenes de abedul y otros árboles del orden Fagales, frutas y verduras relacionadas, por lo que producen el síndrome abedul-frutas, consistente en síntomas orales leves y muy raramente reacciones sistémicas. Su relevancia clínica en España es mayor en el norte peninsular, donde la exposición al abedul es más significativa.
- **Proteínas transportadoras de lípidos (LTP, por sus siglas en inglés: Lipid Transfer Proteins).** Proteínas de defensa vegetal termoestables y resistentes a la digestión gástrica. P. ej: Pru p 3 (melocotón), Cor a 8 (avellana), Mal d 3 (manzana), Pla a 3 (plátano de sombra). Están presentes en frutas rosáceas, frutos secos, cereales y pólenes. Son marcadores de riesgo de anafilaxia en el área mediterránea, siendo capaces de causar reacciones graves incluso con alimentos cocinados. Su importancia diagnóstica radica en que permiten identificar pacientes con potencial riesgo de reacción sistémica, por lo que su detección es clave para el manejo y la educación dietética de estos pacientes, y puede guiar la elección de inmunoterapia específica con Pru p 3 recombinante o extractos de melocotón. ns(LTP) están presentes también en pólenes, Pla a 3 (plátano de sombra), Art v3 (artemisa), Ole e 7 (olivo), etc.
- **Polcalcinas:** Pequeñas proteínas ligantes de calcio presentes en pólenes. P. ej: Phl p 7 (gramíneas), Bet v 4 (abedul). Ole e 3 y 8 (olivo). Son indicadores de polisensibilización a pólenes sin valor clínico directo. Asociadas a síntomas leves y a menudo coexistentes con profilinas. Su presencia

puede explicar resultados positivos a múltiples pólenes sin correlato clínico relevante.

- Tropomiosinas: Proteínas estructurales del músculo presentes en invertebrados, asociadas a reactividad cruzada entre ácaros, crustáceos e insectos. P. ej: Der p 10 (ácaros), Pen a 1 (gamba), Bla g 7 (cucaracha). En pacientes con alergia a mariscos, la sensibilización a Der p 10 sugiere una base por tropomiosina y no una alergia alimentaria genuina. Su importancia diagnóstica radica en que evita diagnósticos erróneos de alergia a marisco o ácaros.
- Otros panalérgenos relevantes:
  - Expansinas (grupo 1 de pólenes): en gramíneas (Phl p 1).
  - CCD (Determinantes carbohidrato-dependientes): epítopos glicosilados que pueden causar reactividad cruzada in vitro sin repercusión clínica.
  - Serum albuminas: presentes en epitelios animales y alimentos (p. ej., Bos d 6, Can f 3), pueden causar reactividad cruzada entre epitelios y carnes.

### 3.2 Técnicas disponibles y aplicaciones clínicas del diagnóstico molecular

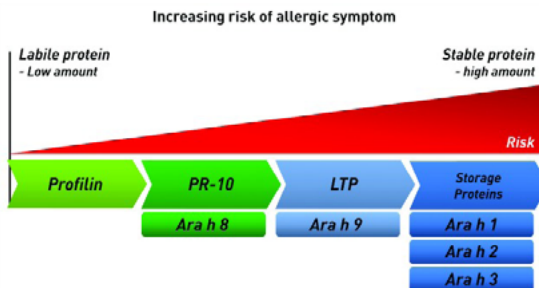
Las técnicas disponibles para el diagnóstico molecular son los inmunoensayos monocomponentes, que miden IgE frente a una única molécula (p. ej., ImmunoCAP®) y los microarrays multiplex, que permiten analizar simultáneamente centenares de componentes alérgicos (p. ej., ImmunoCAP ISAC®, ALEX2®).

Entre las **aplicaciones clínicas** del diagnóstico molecular encontramos:

- a) Rinitis y asma alérgica: La distinción entre sensibilización genuina y cruzada ayuda a definir la indicación de la inmunoterapia. Por ejemplo, la sensibilización genuina a Der p 1/Der p 2 es marcador de buena respuesta a inmunoterapia específica con ácaros, mientras que la sensibilización sólo a Der p 10 (tropomiosina) es indicador de reactividad cruzada, sin indicación de inmunoterapia.
- b) Alergia alimentaria: El diagnóstico molecular ha permitido diferenciar formas clínicas leves de las potencialmente graves. Por ejemplo, en alérgicos a proteínas de leche de vaca la sensibilización a Bos d 8 (caseína) se asocia a reacciones persistentes. En alérgicos al huevo, valores elevados de

**Figura 4.** Riesgo alérgico asociado a familias de proteínas vegetales.

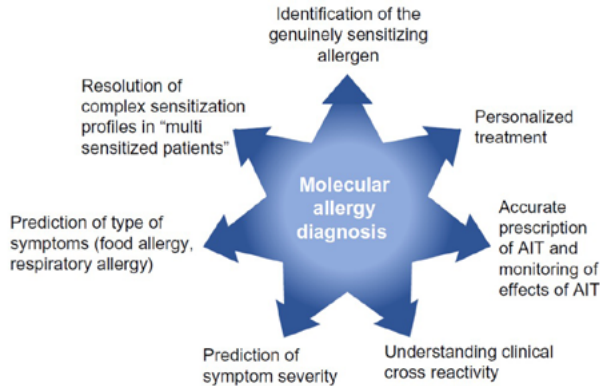
Obtenido de: <https://clpmag.com/disease-states/allergy-autoimmune/food-sensitization-dilemma/>



IgE frente a Gal d 1 (ovomucoide) predice reactividad más grave y persistente. En la alergia al cacahuete, Ara h 2 (albúmina 2S, proteína de almacenamiento) es marcador de riesgo de anafilaxia, mientras que la sensibilización predominante a Ara h 8 (PR-10) suele asociarse a síntomas leves. En pacientes alérgicos a frutas, Pru p 3 (LTP) es el principal marcador de riesgo en el síndrome LTP prevalente en el área mediterránea.

- c) Alergia al veneno de himenópteros: En pacientes con discordancia entre la historia clínica y las pruebas cutáneas, la determinación de sIgE a componentes de vespídos y abejas (Ves v1, Ves v5, Pol d 1, Pol d 5, Api m 1, Api m 5, Api m 10), aumenta la especificidad diagnóstica y reduce la probabilidad de indicar una inmunoterapia innecesaria o incompleta. En su interpretación se debe considerar siempre la posible reactividad cruzada por CCD, especialmente ante dobles sensibilizaciones abeja–vespido.
- d) Anafilaxia idiopática y polisensibilización: En pacientes con anafilaxia sin causa aparente, la detección de sensibilización a  $\alpha$ -Gal, anisakis o a distintas LTP puede resolver el diagnóstico. En polisensibilizados, el CRD permite distinguir entre sensibilizaciones múltiples genuinas y reactividad cruzada mediada por panalérgenos.
- e) Selección y seguimiento de inmunoterapia. El conocimiento de los componentes relevantes permite seleccionar extractos de inmunoterapia que contengan los alérgenos predominantes a los que el paciente está sensibilizado, evitar tratamientos ineficaces y evaluar respuesta inmunológica a lo largo del tratamiento.

**Figura 5.** Diagnóstico molecular en alergología. Se enumeran sus aplicaciones y ventajas. AIT: Inmunoterapia específica con alérgenos. Obtenido de: Valenta R, et al. Molecular aspects of allergens and allergy. Adv Immunol. 2018;138:195-256



La integración de estos resultados requiere una interpretación clínica experta. Para los médicos de Atención Primaria, comprender los fundamentos de estas herramientas es crucial para identificar qué pacientes se beneficiarán de una evaluación alergológica más detallada y para colaborar en la toma de decisiones basadas en biomarcadores. La comunicación fluida entre Atención Primaria y Alergología es clave para optimizar los recursos diagnósticos.

#### 4. Innovación terapéutica: el auge de las terapias biológicas

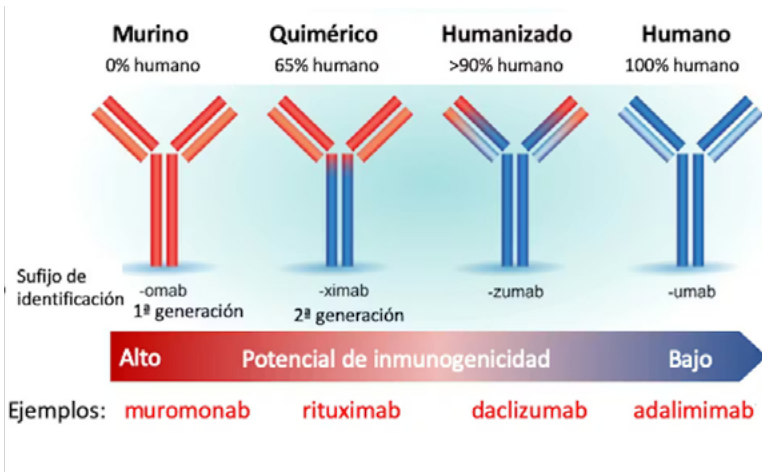
Uno de los avances más trascendentes en la alergología moderna es el desarrollo de **terapias biológicas dirigidas**. Estos fármacos, diseñados para interferir con moléculas clave en la cascada inflamatoria, representan el ejemplo paradigmático de la medicina personalizada.

Un fármaco biológico es una categoría amplia de medicamentos complejos producidos a partir de organismos vivos (células, microorganismos), mientras que un anticuerpo monoclonal es un tipo específico y muy común de fármaco biológico, diseñado para atacar dianas muy concretas en el cuerpo, a menudo

**Figura 6.** Obtención de Acs, Monoclonales Muridos



**Figura 7.** Tipos de anticuerpos monoclonales y ejemplos de fármacos aprobados



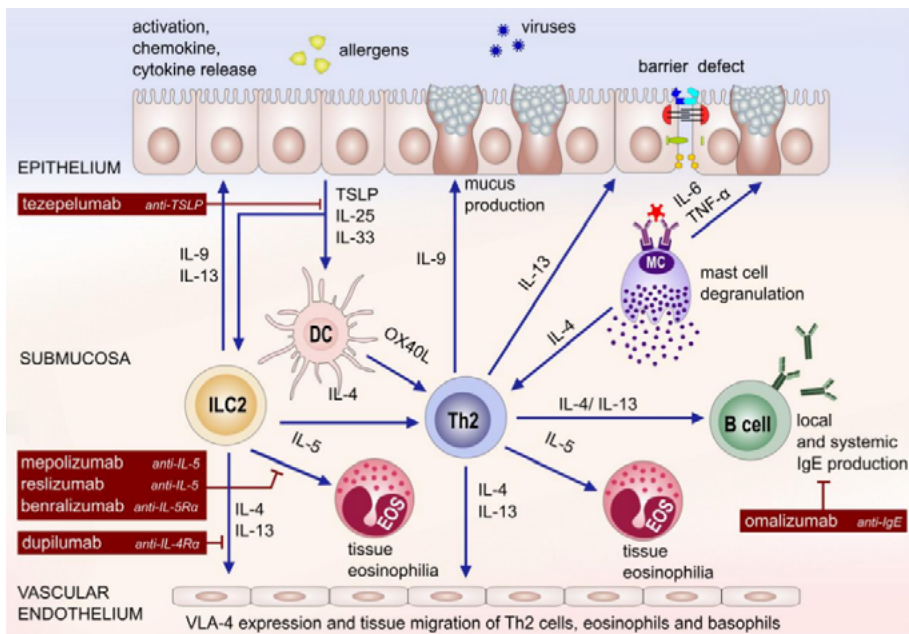
**Figura 8.** Nomenclatura de los anticuerpos monoclonales



terminando su nombre en “-mab”. En resumen, todos los anticuerpos monoclonales son biológicos, pero no todos los biológicos son anticuerpos monoclonales

La obtención de los Ac Mo fue posible gracias a una estrategia denominada fusión somática y producción de hibridomas. Básicamente consiste en un primer paso de inmunización de un ratón y obtención de los linfocitos B (células inmunitarias que se encargan de la producción de Ac) del animal. Estos linfocitos B se fusionan utilizando polietilenglicol con una línea celular proveniente de un tumor hematológico secretor de Ac, el mieloma múltiple, cuyas células tienen la característica de ser inmortales. Al fusionar estas dos células obtenemos por tanto células híbridas o hibridomas que mantienen ambas características, la producción de Ac frente a un Ag de interés y la inmortalidad de las células de mieloma. Estas células pueden ser separadas hasta individualizar cada uno de los clones celulares con las características deseadas, obteniendo de esta manera tan sutil, clones

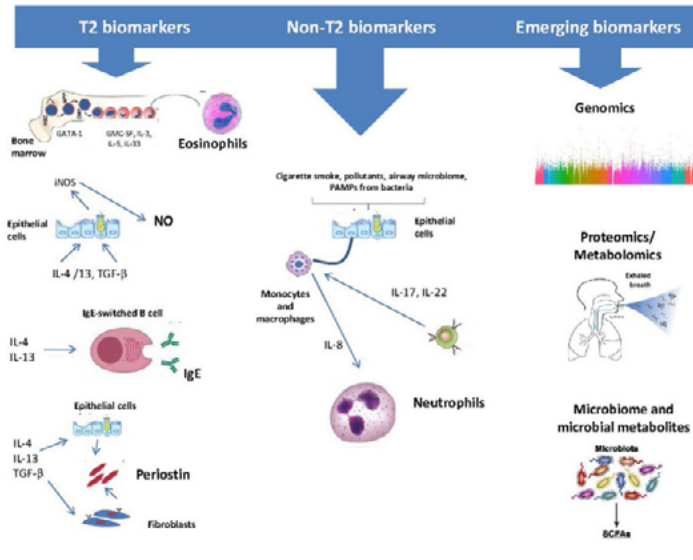
**Figura 9.** Patogenia y terapias biológicas dirigidas en asma bronquial. Obtenido de: Hansen G. Medikamentöse Langzeittherapie des Asthma bronchiale bei Kindern und Jugendlichen – neue Aspekte. Monatsschr Kinderheilkd 2020; 168, 995–1007



inmortales productores de un solo tipo de Ac con una especificidad predefinida. Los primeros Ac Mo que se obtuvieron eran de origen múrdo (de ratón) y, en el año 1986. En la década de 1990 se desarrollaron alternativas de modificación y producción de Ac Mo que tuviesen cada vez menos origen múrdo y más humano. Mediante ingeniería genética es posible obtener Ac Mo quiméricos, humanizados y totalmente humanos. El objetivo de todas estas técnicas es mantener la especificidad y afinidad de los Ac, pero cada vez con menos secuencias derivadas del ratón, para mejorar así las funciones efectoras y disminuir la inmunogenicidad evitando reacciones tras la infusión.

En Alergología, Omalizumab fue el primer anticuerpo monoclonal aprobado para el tratamiento del asma alérgico y la urticaria crónica espontánea, marcó un punto de inflexión al dirigirse específicamente contra la IgE. Su eficacia demostró

**Figura 10.** Los biomarcadores del asma se clasifican en aquellos relacionados con la inflamación tipo 2 (T2) y aquellos que se relacionan con otros procesos biológicos. Obtenido de: Fouka E. Recent insights in the role of biomarkers in severe asthma management. *Frontiers in Medicine*. 2022;9:992565



que intervenir de manera selectiva en el eje inmunológico podía lograr un control clínico significativo en pacientes refractarios a tratamientos convencionales.

Posteriormente, se han desarrollado otros biológicos dirigidos a las interleucinas y sus receptores: mepolizumab, reslizumab y benralizumab (anti-IL-5 o anti-IL-5R $\alpha$ ); dupilumab, dirigido al receptor de IL-4/IL-13, y tezepelumab, que bloquea la linfopoyetina tímica estromal (TSLP), una citoquina epitelial clave en la activación inicial de la inflamación alérgica.

Estos fármacos permiten un control sintomático superior, reducción en la frecuencia de exacerbaciones, disminución del uso de corticosteroides sistémicos y mejora en la calidad de vida. Sin embargo, su elevado coste y la necesidad de identificar correctamente a los pacientes candidatos subrayan la importancia de aplicar criterios de selección basados en **biomarcadores validados**, como eosinofilia periférica, fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO), IgE total o niveles séricos de periostina.

Hasta el momento, en Alergología, los fármacos biológicos están indicados en:

- Asma Grave (Escalón 5-6 de la GEMA).
- Dermatitis Atópica.
- Urticaria Crónica.
- Esofagitis Eosinofílica, Síndrome Hipereosinofílico (SHE).
- Granulomatosis eosinofílica con poliangéitís (GEPA).
- Rinosinusitis Crónica con Poliposis Nasal (RSNCcPN).
- Angioedema Hereditario.

Otro término también ampliamente utilizado y que a veces puede generar confusión es el de los fármacos biosimilares. Biosimilar es un término utilizado para describir versiones derivadas de productos biofarmacéuticos desarrollados tras la expiración de la patente de exclusividad que tenía la compañía que lo patentó. Sin embargo, un medicamento biológico no puede ser producido o copiado como un medicamento químico convencional, debido a que estos compuestos tienen una estructura de gran complejidad, siendo además extremadamente sensibles a cambios en los procesos de fabricación. Para ello, se debe de tener acceso al clon de las células de origen, al banco de células original y al proceso exacto de elaboración y purificación. Su coste es mucho menor que el del producto original lo cual los hace asequibles a una población mayor. Pero, para su uso y aprobación en países como España el producto biosimilar debe ser aprobado oficialmente por organismos reguladores antes de su empleo e idealmente debe haber sido sometido a los mismos pasos evaluativos de seguridad y eficacia que el producto original.

## 5. Inmunoterapia alérgeno-específica: hacia la personalización molecular

La **inmunoterapia alérgeno-específica** (ITA o AIT, por sus siglas en inglés) constituye en la actualidad la única intervención capaz de modificar la historia natural de las enfermedades alérgicas. Su eficacia en rinoconjuntivitis, asma alérgica y alergia a venenos de himenópteros está ampliamente demostrada; sin embargo, el avance de las ciencias ómicas y de la biología molecular ha redefinido en profundidad la manera en la que se seleccionan, optimizan y evalúan estos tratamientos. El paradigma moderno de la alergología avanza hacia una personalización molecular, en la cual cada paciente recibe una intervención basada no solo

en el diagnóstico clínico y por pruebas cutáneas, sino también en el perfil de sensibilización individual definido por componentes alergénicos específicos.

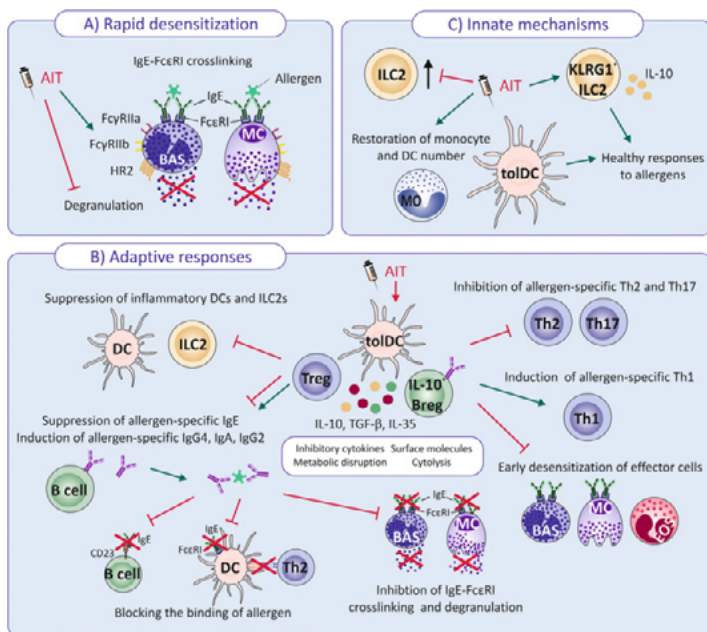
La introducción del diagnóstico molecular ha permitido identificar con mayor precisión las proteínas responsables de la sensibilización, diferenciando entre componentes primarios y panalérgenos, así como entre fuentes alergénicas con reactividad cruzada. Este conocimiento ha tenido un impacto directo en la práctica clínica, ya que ha permitido seleccionar extractos más adecuados para la ITA, evitando tratamientos ineficaces en pacientes en los que la sensibilización se debe principalmente a moléculas cruzadas no relevantes clínicamente.

La inmunoterapia personalizada se apoya también en la comprensión de los marcadores inmunológicos que reflejan la respuesta al tratamiento. La dinámica de las IgE específicas, el aumento progresivo de IgG4 bloqueadoras, la modulación de células T reguladoras (Treg) y los cambios en la reactividad de basófilos constituyen indicadores que están comenzando a integrarse en modelos predictivos de respuesta. Aunque la variabilidad interindividual sigue siendo significativa, la integración de estos biomarcadores con datos clínicos y moleculares podrían permitir en un futuro anticipar qué pacientes pueden beneficiarse más de la ITA y con qué probabilidad de éxito sostenido en el tiempo.

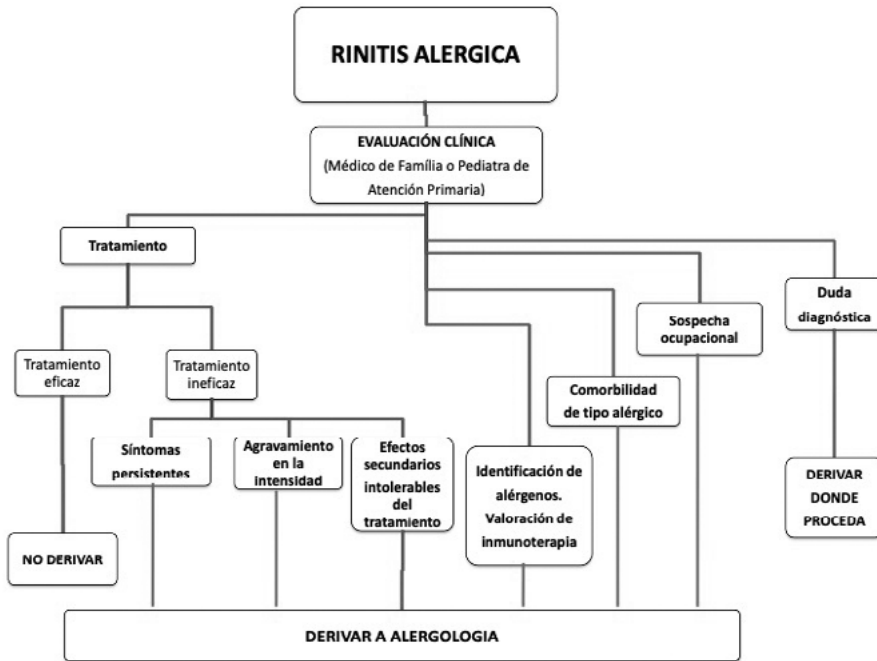
El desarrollo de extractos de nueva generación está reforzando la transición hacia la **inmunoterapia de precisión**. Las formulaciones recombinantes, los péptidos hipoalergénicos y las vacunas adyuvadas con mecanismos inmunomoduladores más potentes están abriendo la puerta a tratamientos más seguros, homogéneos y eficaces. Este tipo de productos, al reducir la variabilidad inherente a los extractos naturales, facilita un control más estricto de dosis, composición y potencia, aspectos esenciales en un contexto de medicina personalizada.

Para el alergólogo, este cambio de paradigma implica adoptar una visión más global del paciente alérgico y del proceso de selección de ITA. La prescripción de inmunoterapia ya no debe basarse únicamente en la positividad de pruebas cutáneas o IgE. Requiere una interpretación matizada del perfil molecular de sensibilización, un conocimiento detallado de la relevancia clínica de cada componente y una valoración adecuada del entorno ambiental real al que el paciente está expuesto. Asimismo, exige una comunicación más ajustada y personalizada, explicando al paciente no solo el beneficio esperado sino también las limitaciones y la necesidad de una adherencia estricta para lograr un efecto sostenido.

**Figura 11.** Mecanismos celulares y moleculares que subyacen en el éxito de la inmunoterapia específica con alérgenos (AIT). Los principales mecanismos de la AIT abarcan: (A) desensibilización rápida de basófilos (BAS) y mastocitos (MC) que previene la liberación de mediadores; (B) respuestas inmunitarias adaptativas iniciadas por las células dendríticas (tolDC) tolerogénicas para promover las células T reguladoras (Treg), así como por las células B reguladoras (Breg), que cooperan para inhibir al conjunto de células implicadas en reacciones alérgicas. Las IgG4, IgA e IgG2 específicas de alérgenos inducidas por la AIT también suprimen la inflamación alérgica mediante diferentes mecanismos; (C) los mecanismos inmunitarios innatos, incluyendo la inhibición de las células linfoides innatas tipo 2 (ILC2), la inducción de las ILC2 productoras de IL-10 y la restauración de niveles saludables de monocitos y células dendríticas circulantes, también desempeñan un papel en la restauración y el mantenimiento de respuestas saludables a los alérgenos. HR, receptor de histamina 2. Obtenido de: Martín-Cruz L, Palomares O. Allergen-Specific Immunotherapy and Trained Immunity. *Allergy*. 2025 Mar;80(3):677-689



**Figura 12.** Protocolo de derivación a alergología de pacientes con sospecha de rinitis alérgica. Obtenido de: Florido López F, Navarro Pulido Am, et al. (2004). Recomendaciones De Continuidad Asistencial En Patología Alergológica. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía

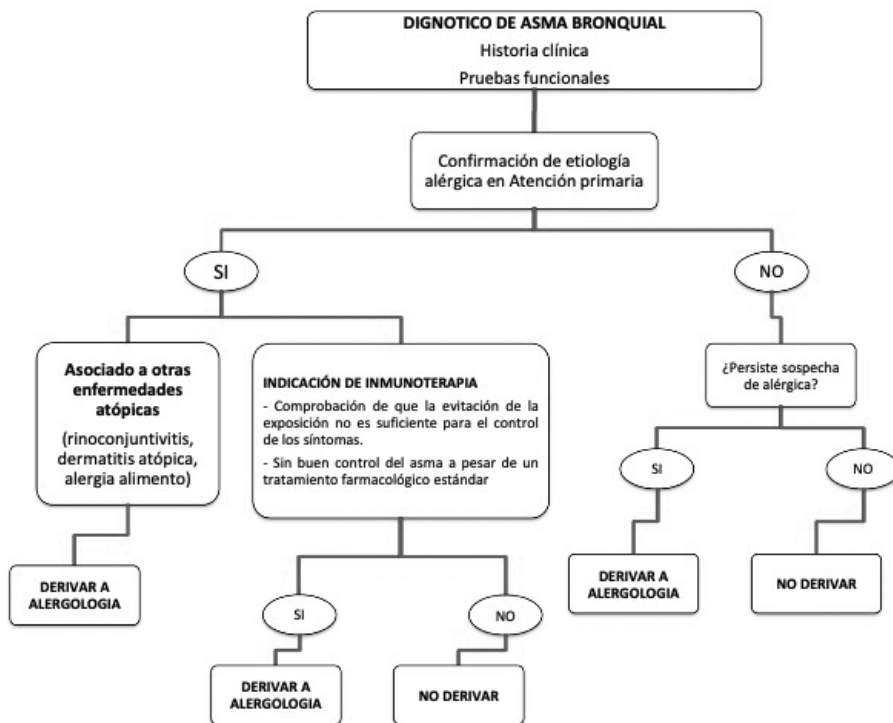


Para los médicos de Atención Primaria, reconocer qué pacientes son candidatos a ITA y derivarlos en el momento adecuado al especialista es una contribución clave en el modelo de atención compartida. El seguimiento conjunto permite detectar efectos adversos, valorar la adherencia y evaluar la evolución clínica, aspectos determinantes para el éxito terapéutico.

## 6. Herramientas digitales y big data en alergología

La digitalización de la medicina ofrece nuevas oportunidades para la personalización terapéutica. El uso de **registros electrónicos, aplicaciones móviles y**

**Figura 13.** Protocolo de derivación a alergología de pacientes con sospecha de asma bronquial alérgica. Obtenido de: Florido López F, Navarro Pulido Am, et al. (2004). Recomendaciones De Continuidad Asistencial En Patología Alergológica. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía



**dispositivos de monitorización** permite recopilar datos longitudinales sobre síntomas, adherencia y exposición ambiental. Estos datos, combinados con algoritmos de inteligencia artificial, pueden ayudar a identificar patrones clínicos, predecir exacerbaciones y ajustar tratamientos en tiempo real.

### 6.1 Monitorización de datos aerobiológicos

Los **recuentos de polen y esporas** constituyen en la actualidad una herramienta fundamental dentro del manejo clínico de los pacientes con enfermedades

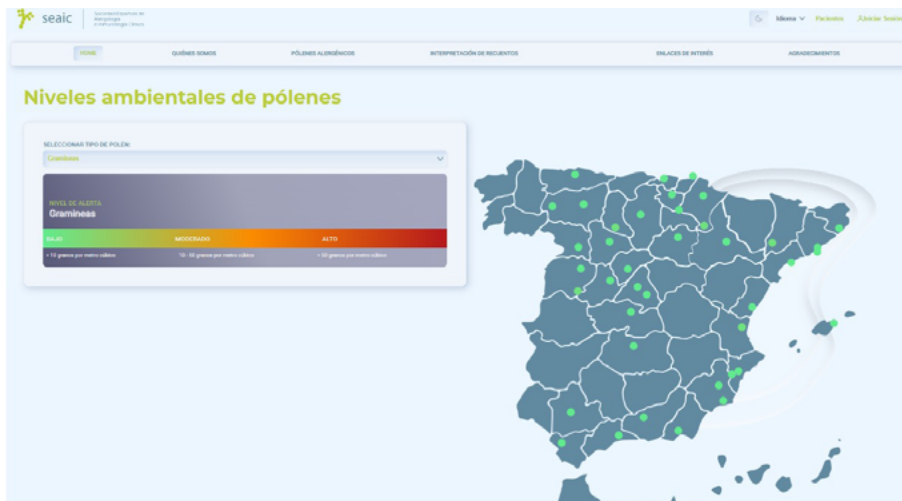
alérgicas respiratorias. Su importancia es especialmente notable en España debido a la diversidad climática y botánica, que genera variaciones extremas tanto en la distribución de especies alergénicas como en la intensidad y duración de las estaciones polínicas. La coexistencia de distintos climas dentro de la península y los archipiélagos hace que regiones geográficamente próximas presenten calendarios aerobiológicos totalmente distintos. Esta heterogeneidad provoca que un mismo paciente pueda experimentar sintomatología variable en función del lugar de residencia, desplazamientos laborales o viajes, lo que obliga al clínico a adoptar un enfoque más dinámico y personalizado.

Los datos aerobiológicos permiten anticipar periodos de elevada exposición y ajustar de manera precisa el tratamiento farmacológico. La evidencia clínica ha demostrado una relación estrecha entre las concentraciones atmosféricas de granos de polen y esporas de hongos y la frecuencia de exacerbaciones de rinoconjuntivitis y asma alérgica. En pacientes monosensibilizados y polisensibilizados, los picos de polen —especialmente de gramíneas, olivo, ciprés o parietaria— se asocian con incrementos en el consumo de medicación de rescate y con un deterioro significativo de la calidad de vida. El acceso en tiempo real a estas mediciones permite ajustar el tratamiento en pacientes polínicos con estacionalidad marcada. En este sentido, las herramientas digitales basadas en big data, integradas con predicciones meteorológicas, se han convertido en un recurso clínico de gran valor.

Una utilidad adicional de los recuentos de polen y esporas es su papel en la monitorización de la eficacia de la inmunoterapia alérgeno-específica. La combinación de diarios de síntomas, registro de uso de medicación de rescate y recuentos aerobiológicos semanales ofrece un marco sólido para valorar la necesidad de continuar, ajustar o modificar la inmunoterapia. Esta aproximación es especialmente útil en pacientes con sensibilizaciones múltiples, en quienes la variabilidad ambiental puede enmascarar la eficacia del tratamiento si no se dispone de datos precisos de exposición.

El uso sistemático de la información aerobiológica también facilita la educación sanitaria y el empoderamiento del paciente. Conocer los niveles diarios de polen o esporas permite planificar actividades al aire libre, ajustar la ventilación del hogar, utilizar filtros de aire más eficientemente y aplicar medidas preventivas individualizadas.

**Figura 14.** Niveles ambientales de pólenes, comité de Aerobiología Clínica de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC).  
Disponible en: <https://www.polenes.com/home>



En este sentido, España cuenta desde los años 90 con **redes de vigilancia** aerobiológica bien consolidadas. Estas redes mantienen una monitorización continua de los niveles de polen y esporas mediante captadores distribuidos por el territorio nacional, y proporcionan datos accesibles a través de plataformas digitales, aplicaciones móviles y sistemas de alerta. La tendencia actual se orienta hacia la incorporación de sensores automáticos de lectura continua, algoritmos predictivos y modelos de inteligencia artificial capaces de integrar factores ambientales, meteorológicos y de contaminación. La futura integración de estos datos en las historias clínicas electrónicas abre la puerta a una medicina de precisión ambiental, en la que el profesional pueda anticiparse al riesgo y ajustar el tratamiento según las condiciones aerobiológicas previstas.

En conjunto, la incorporación de los recuentos de polen y esporas como herramienta clínica no solo mejora el abordaje terapéutico, sino que optimiza el seguimiento, potencia la prevención y favorece una toma de decisiones basada en la evidencia. Para el alergólogo y el médico de familia, se trata de un recurso de enorme valor que contribuye a una atención más personalizada y eficaz en un

contexto, como el español, profundamente influido por la variabilidad ambiental y climática. Si a esto se suman los avances en digitalización y análisis mediante big data, el potencial de estas herramientas para transformar el manejo de la alergia respiratoria es incuestionable y continuará creciendo en los próximos años.

## 7. Integración en la práctica clínica

La incorporación de la medicina personalizada en la práctica clínica exige un cambio cultural y organizativo. Para los médicos de Atención Primaria, representa la oportunidad de identificar de forma más temprana los casos complejos o refractarios y canalizarlos hacia la evaluación especializada adecuada. La comunicación fluida entre niveles asistenciales es esencial para garantizar la continuidad asistencial.

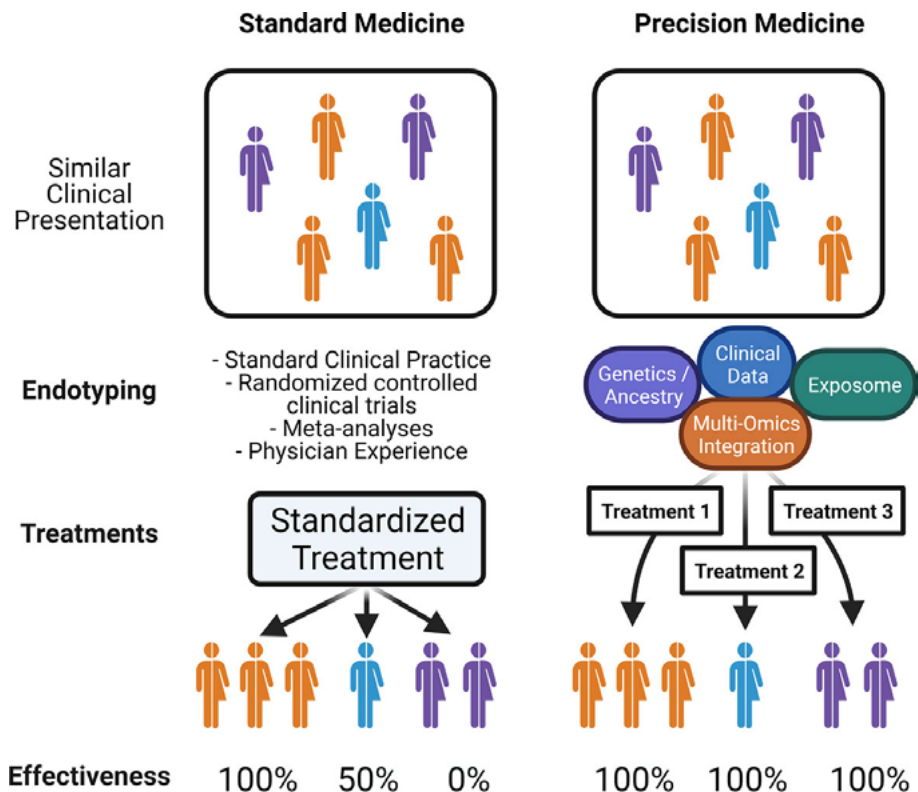
En este contexto, el papel del médico de familia sigue siendo insustituible. Su conocimiento integral del paciente y su entorno le permite contextualizar la información dentro del marco clínico y social, facilitando el uso racional de los recursos. La educación médica continua será clave para actualizar los conocimientos sobre biomarcadores, interpretación de pruebas moleculares y criterios de selección para terapias biológicas o inmunoterapia. Asimismo, los sistemas de salud deben adaptarse para ofrecer acceso equitativo a estas tecnologías, estableciendo guías y protocolos que optimicen su uso según la evidencia científica y los recursos disponibles.

## 8. Perspectivas futuras

El futuro de la alergología personalizada apunta hacia una **integración multidimensional** del conocimiento: biológico, clínico, ambiental y digital. Se espera que la inteligencia artificial y la genómica de nueva generación permitan identificar nuevos endotipos, predecir respuestas terapéuticas y desarrollar terapias dirigidas de manera cada vez más precisa.

La combinación de datos de vida real, registros clínicos y cohortes moleculares facilitará la creación de modelos predictivos dinámicos. Asimismo, se prevé un auge en terapias combinadas que integren biológicos con inmunoterapia

**Figura 15.** Medicina de Precisión en Alergología: la importancia de los endotipos para una medicina de precisión. Obtenido de: Proper SP. Achieving Precision Medicine in Allergic Disease: Progress and Challenges. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:720746



alérgeno-específica o moduladores epigenéticos, con el objetivo de inducir tolerancia inmunológica a más largo plazo.

El papel del médico evolucionará desde la prescripción estandarizada hacia la **gestión personalizada del riesgo y la salud**, apoyado en herramientas diagnósticas y terapéuticas cada vez más sofisticadas. Sin embargo, el elemento esencial seguirá siendo la relación médico-paciente, base de la confianza y la adherencia que sustentan cualquier intervención exitosa.

## 9. Conclusiones

La innovación terapéutica y la medicina personalizada están redefiniendo la práctica alergológica. Los avances en biología molecular, genómica, diagnóstico por componentes y terapias biológicas permiten abordar las enfermedades alérgicas desde una perspectiva más precisa y eficaz. Para los médicos de Atención Primaria, comprender los fundamentos de este nuevo paradigma es esencial para participar activamente en el proceso asistencial, identificar candidatos a terapias avanzadas y garantizar la continuidad de la atención.

El futuro inmediato exige colaboración entre investigadores, clínicos, gestores y pacientes para consolidar un modelo de atención basado en la evidencia, la equidad y la personalización. La alergología del siglo XXI se perfila como una disciplina que, más allá de controlar los síntomas, aspira a comprender y modificar los mecanismos biológicos subyacentes de la enfermedad, avanzando hacia una verdadera medicina de precisión al servicio de cada individuo.

## 10. Bibliografía recomendada

- 1) DURHAM, S.R., SHAMJI, M.H. (2023). «Allergen immunotherapy: past, present and future», *Nature Reviews Immunology* 23, pp. 317–328.
- 2) FLORIDO LÓPEZ, F., NAVARRO PULIDO, A.M., et al. (2004). *Recomendaciones de continuidad asistencial en patología alergológica*, Sevilla: Servicio Andaluz de Salud, Junta de Andalucía.
- 3) FOUKA, E., DOMVRI, K., et al. (2022). «Recent insights in the role of biomarkers in severe asthma management», *Frontiers in Medicine* 9, pp. 992565.
- 4) FUKUSHIMA-NOMURA, A., REDLICH, S., BRAZAUSKAS, G., et al. (2025). «Integrative omics redefining allergy mechanisms and therapeutic opportunities: focus on atopic dermatitis», *Allergology International* 74(2), pp. 123–138.
- 5) GODAR, M., BLANCHETOT, C., DE HAARD, H., et al. (2017). «Personalized medicine with biologics for severe type 2 asthma: current status and future prospects», *mAbs* 10(1), pp. 34–45.

- 6) HANSEN, G., GRYSHTOL, R., SCHUSTER, A. (2020). «Medikamentöse Langzeittherapie des Asthma bronchiale bei Kindern und Jugendlichen – neue Aspekte», *Monatsschrift Kinderheilkunde* 168, pp. 995–1007.
- 7) MARTÍN-CRUZ, L., PALOMARES, O. (2025). «Allergen-specific immunotherapy and trained immunity», *Allergy* 80(3), pp. 677–689.
- 8) MATRICARDI, P.M., VAN HAGE, M., et al. (2025). «Molecular allergy diagnosis enabling personalized medicine», *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 156(3), pp. 485–502.
- 9) PROPER, S.P., AZOUZ, N.P., MERSHA, T.B. (2021). «Achieving precision medicine in allergic disease: progress and challenges», *Frontiers in Immunology* 12, pp. 720746.
- 10) RAMÍREZ-FALCÓN, M., SUÁREZ-PAJES, E., FLORES, C. (2024). «Defining the differential corticosteroid response basis from multiple omics approaches», *International Journal of Molecular Sciences* 25(24), pp. 13611.
- 11) SHAMJI, M.H., DURHAM, S.R. (2017). «Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers», *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 140(6), pp. 1485–1498.
- 12) VALENTA, R., KARAULOV, A., NIEDERBERGER, V., et al. (2018). «Molecular aspects of allergens and allergy», *Advances in Immunology* 138, pp. 195–256.



## CAPÍTULO 2

# ANAFILAXIA: DIAGNÓSTICO RÁPIDO Y MANEJO DE URGENCIA

MIRIAM BERMÚDEZ BEJARANO Y PATRICIA DE MANUELES TABLIEGA  
*Servicio de Alergología. Hospital Universitario de Jaén*

## Resumen

La anafilaxia es una reacción de hipersensibilidad sistémica grave, de inicio rápido y potencialmente mortal, que puede comprometer la vía aérea, la función respiratoria y/o el sistema cardiovascular, incluso en ausencia de manifestaciones cutáneas. Su diagnóstico es fundamentalmente clínico y se basa en criterios establecidos por la World Allergy Organization, que permiten identificar la mayoría de los casos mediante la evaluación de la combinación y rapidez de los síntomas. Los alimentos constituyen la causa más frecuente en la infancia, mientras que en adultos predominan los fármacos y las picaduras de himenópteros, siendo estos últimos los desencadenantes con mayor mortalidad. La fisiopatología se asocia principalmente a mecanismos mediados por IgE con activación mastocitaria, aunque existen vías alternativas independientes de IgE. El tratamiento de la anafilaxia es una urgencia médica y la adrenalina intramuscular es el fármaco de elección, debiendo administrarse de forma inmediata ante la sospecha clínica. Las medidas de soporte vital, la correcta posición del paciente y la reposición de líquidos son esenciales para prevenir el deterioro hemodinámico. El seguimiento posterior y la derivación preferente a Alergología permiten identificar el desencadenante, establecer medidas preventivas y reducir el riesgo de recurrencias.

## Palabras clave

Anafilaxia, diagnóstico clínico, adrenalina, urgencias, shock anafiláctico, tripsasa.

## Abstract

*Anaphylaxis is a severe, rapid-onset systemic hypersensitivity reaction that may be life-threatening due to airway, respiratory, and/or cardiovascular compromise, even in the absence of cutaneous manifestations. Diagnosis is primarily clinical and relies on criteria proposed by the World Allergy Organization, which allow identification of most cases through assessment of symptom combinations and rapid progression. Foods are the most common triggers in children, whereas drugs and hymenoptera stings predominate in adults and are associated with higher mortality. The pathophysiology is mainly IgE-mediated, involving mast cell activation, although alternative non-IgE-dependent pathways have been described. Anaphylaxis management constitutes a medical emergency, and intramuscular epinephrine is the treatment of choice and must be administered promptly when anaphylaxis is suspected. Supportive measures, appropriate patient positioning, and early fluid resuscitation are essential to prevent hemodynamic deterioration. Subsequent follow-up and referral to Allergy specialists are crucial to identify triggers, implement preventive strategies, and reduce the risk of recurrence.*

## Keywords

*Anaphylaxis; clinical diagnosis; epinephrine; emergency management; anaphylactic shock; tryptase.*

## 1. Concepto

La anafilaxia es una reacción de hipersensibilidad sistémica grave, caracterizada por un inicio rápido y por la presencia de un compromiso potencialmente mortal de la vía aérea, la función respiratoria y/o el sistema cardiovascular. Es importante destacar que estos cuadros pueden presentarse incluso en ausencia de manifestaciones cutáneas o de shock circulatorio. Aunque muchas definiciones disponibles en la literatura destacan la necesidad de una afectación multisistémica, debe enfatizarse que en numerosos casos la anafilaxia compromete de forma grave un único sistema.

Con el fin de mejorar la identificación clínica de la anafilaxia, la **World Allergy Organization (WAO)** ha propuesto dos criterios fundamentales:

1. Presencia de síntomas cutáneos típicos acompañados de síntomas significativos provenientes de al menos otro sistema (respiratorio, circulatorio y/o gastrointestinal), o bien:
2. Compromiso respiratorio o hipotensión tras la exposición a un alérgeno conocido o probable para el paciente, incluso en ausencia de manifestaciones cutáneas.

Cuando se produce un estado de hipoperfusión tisular aguda secundario a una reacción anafiláctica, causado por una disminución crítica del volumen circulante efectivo y/o del tono vascular que conduce a hipotensión severa, alteración del estado de conciencia y disfunción de órganos vitales, hablamos de shock anafiláctico.

Los alimentos son la causa más frecuente de anafilaxia, sobre todo en niños (frutos secos, pescado, leche y huevo). En adultos, predominan los fármacos, especialmente los betalactámicos, el ácido acetilsalicílico y otros AINES.

En cuanto a la mortalidad, los fármacos son los desencadenantes más letales (47%), seguidos por las picaduras de insectos (30%) y los alimentos (11%), aumentando la mortalidad de los dos primeros con la edad, mientras que la anafilaxia alimentaria es más común entre la segunda y tercera década de vida.

Es importante destacar el papel de los cofactores en las reacciones anafilácticas, que actúan como amplificadores de la reacción frente al alérgeno al que la persona está sensibilizada, aumentando la intensidad de la reacción o disminuyendo la dosis necesaria para desencadenarla. Se estima que hay un 30% de reacciones anafilácticas en las que está involucrado un cofactor. Los más frecuentes son, el alcohol, el ejercicio físico, la toma de AINES y factores hormonales como la menstruación.

**Tabla 1.** Cofactores implicados en reacciones anafilácticas

COFACTOR	MECANISMO ACCIÓN
Alcohol	Vasodilatación, aumento permeabilidad intestinal y activación mastocitaria
Ejercicio físico	Cambio de Ph y osmolaridad que produce activación de mastocitos. Aumento de T <sup>a</sup> y flujo sanguíneo. Secreción de endorfinas aumentan degranulación
AINES	Aumento permeabilidad intestinal y activación de prostaglandinas, basófilos y mastocitos
Hormonales	Asociado siempre a la realización de ejercicio físico
Infecciones	Descrito en ITO alimentaria. Aumento de flujo sanguíneo que favorece absorción del alérgeno

## 2. Epidemiología

No existen casos documentados de anafilaxia antes del siglo XX. A partir de los años 50 comienzan a publicarse reportes, sobre todo relacionados con veneno de himenópteros, ciertos medicamentos y alimentos. Actualmente, la incidencia en adultos en Europa se estima entre 2–32 casos por 100.000 habitantes/año, mientras que en España es mayor, alrededor de 112 por 100.000. En población pediátrica la variabilidad es amplia (1–761 por 100.000), siendo hasta tres veces más frecuente en niños de 0 a 4 años.

Aunque las hospitalizaciones por anafilaxia han aumentado en las últimas décadas, la mortalidad sigue siendo baja (0,05–2 %), pero es mayor en personas asmáticas y en adultos mayores con comorbilidades, llegando hasta un 6,5 %.

## 3. Fisiopatología

El mecanismo principal de anafilaxia es el mediado por IgE: un alérgeno se une a IgE específica fijada a receptores FcεRI en células efectoras, activando sobre todo a los mastocitos y desencadenando la liberación de mediadores como triptasa,

**Tabla 2.** Mediadores que intervienen en la anafilaxia y manifestaciones clínicas asociadas

MEDIADOR	EFFECTOS FISIOPATOLÓGICOS PRINCIPALES	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
Histamina	Vasodilatación, aumento de permeabilidad vascular, broncoconstricción, estimulación nerviosa	Urticaria, angioedema, prurito, eritema, broncoespasmo, congestión nasal, hipotensión, taquicardia
Triptasa	Activación tisular, daño endotelial, amplificación de la inflamación	Marcador de activación mastocitaria; edema, hipotensión y broncoconstricción
Leucotrienos	Potente broncoconstricción, aumento de permeabilidad, producción de moco	Broncoespasmo severo, sibilancias, hipoxemia, edema pulmonar, rinorrea
Prostaglandinas	Broncoespasmo, vasodilatación, quimiotaxis	Broncoespasmo, congestión nasal, rubor, hipotensión
Citoquinas y quimioquinas	Activación inflamatoria sostenida, reclutamiento celular	Reacciones prolongadas, síntomas bifásicos, inflamación tardía
Bradicinina	Vasodilatación, permeabilidad vascular	Angioedema, especialmente de mucosas (labios, lengua, vía aérea)
Anafilatoxinas del complemento (C3a, C5a)	Activación mastocitaria y basófila, quimiotaxis, vasodilatación	Prurito, urticaria, angioedema, hipotensión, broncoespasmo

histamina y prostaglandinas, responsables de los síntomas de la anafilaxia. Además de los mastocitos, pueden participar macrófagos y neutrófilos en vías independientes de IgE. Existen también mecanismos alternativos, como la anafilaxia mediada por IgE asociada al PAF, la activación del complemento con formación de anafilatoxinas (C3a, C5a), la intervención del sistema de coagulación y la activación del receptor MRGPRX2.

**Tabla 3.** Criterios clínicos para el diagnóstico de anafilaxia

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

## 4. Diagnóstico

### 4.1. Sospecha clínica y diagnóstico

El diagnóstico de la anafilaxia puede resultar complejo, ya que no existen signos o síntomas patognomónicos. Lo más característico es la rápida progresión en la gravedad o intensidad de los síntomas. Debe sospecharse anafilaxia ante un cuadro de aparición aguda (en minutos o pocas horas) con afectación de piel y/o mucosas, acompañado de compromiso respiratorio y/o circulatorio (Tabla 3, criterio 1).

Dado que más del 80% de las anafilaxias presentan síntomas cutáneos, este criterio permitiría identificar aproximadamente el 75% de los casos. No obstante, existen presentaciones atípicas (hasta un 20% sin afectación cutánea), en las que

**Tabla 4.** Factores que influyen en la gravedad de la anafilaxia

DEPENDIENTES DEL PACIENTE:
• Edad, Género, Patologías respiratorias y/o cardiovascular
• Tratamiento farmacológico con IECA y/o betabloqueantes
• Mastocitosis o síndrome de activación mastocitaria clonal
• Elevación basal de triptasa
• Atopia
DEPENDIENTES DE LA REACCIÓN:
• Vía entrada
• Alérgeno
• Presencia de cofactores (ejercicio físico, fiebre, infección, menstruación, estrés, AINE, alcohol, privación de sueño)
DEPENDIENTES DEL ÓRGANO AFECTADO:
• Respiratorio (hipoxia)
• Cardiovascular (hipotensión)
• Compromiso neurológico

pueden predominar síntomas digestivos o hipotensión aislada. En tales situaciones, la existencia de exposición reciente a un alérgeno conocido o potencial refuerza la sospecha diagnóstica. Para contemplar estos escenarios se emplean los criterios 2 y 3 de sospecha (Tabla 3), con los que se estima que podrían identificarse más del 95% de los casos; no obstante, se requieren estudios multicéntricos prospectivos para confirmar su sensibilidad.

#### 4.2. Evaluación de la gravedad de la reacción

La gravedad de la anafilaxia depende de la rapidez de instauración, el tipo de antígeno y vía de exposición al alérgeno, y los órganos afectados. Factores del paciente

como la edad avanzada (salvo en anafilaxias alimentarias), la enfermedad respiratoria (especialmente asma), antecedentes cardiovasculares asociados, el tratamiento con IECA o betabloqueantes, y la mastocitosis, se asocian con mayor riesgo de reacción grave y de mortalidad (Tabla 4). En menores de dos años puede observarse decaimiento y llanto persistente; en niños mayores, especialmente asmáticos, suele iniciarse con tos persistente que progresa a ronquera y sibilancias.

Existen diversas clasificaciones para valorar la gravedad de la anafilaxia, aunque todas las reacciones deben considerarse potencialmente graves y requerir atención inmediata. Estas clasificaciones suelen dividirse en grados I a V según el compromiso vital, pero ninguna incluye completamente todo el abanico de síntomas y algunas fueron creadas para alérgenos específicos, como fármacos, himenópteros o alimentos. Por ello, sería deseable alcanzar un consenso y unificar los criterios en una sola clasificación que facilite la comparación entre reacciones y desencadenantes. Hoy en día, aunque su uso no está generalizado, hay una propuesta de clasificación global, independiente de cuál sea el alérgeno desencadenante (Tabla 5).

Las anafilaxias más graves cursan con hipoxia, hipotensión y/o alteración del estado neurológico. En la evaluación inicial es fundamental aplicar el protocolo ABCDE del *European Resuscitation Council*, que permite valorar de forma estructurada la función respiratoria, circulatoria y neurológica. Los criterios diagnósticos principales son:

1. Comienzo brusco y rápida progresión de los síntomas
2. Dificultad respiratoria alta (**A**) y/o baja (**B**) y/o problemas circulatorios (**C**)
3. Desorientación y/o, inquietud y/o, gran malestar y/o, mareo (**D**)
4. Concomitancia con signos cutáneos o mucosos (**E**) (eritema, prurito, edema, habones o ronchas).

#### 4.3. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de anafilaxia suele ser evidente cuando existen manifestaciones cutáneas y antecedente inmediato de exposición a un alérgeno sospechoso. Sin embargo, la ausencia de lesiones cutáneas o la presencia de colapso vascular aislado pueden generar confusión con otras entidades cardiovasculares o respiratorias agudas:

Dudas diagnósticas frecuentes: episodio agudo de asma, síncope, ansiedad / ataque de pánico, urticaria aguda generalizada, aspiración de cuerpo extraño,

**Tabla 5.** Clasificación para evaluar las reacciones de hipersensibilidad

		ANAFILAXIA		
GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4	GRADO 5
Síntomas y signos de 1 de los siguientes órganos:	Síntomas y signos de 2 de los enumerados en grado 1	<b>Vía respiratoria inferior</b>	<b>Vía respiratoria inferior</b>	<b>Vía respiratoria superior / inferior</b>
<b>Cutáneo</b>		Broncoespasmo leve (tos, sibilancias, dificultad para respirar) que responde al tratamiento	Broncoespasmo grave, no responde o empeora pese al tratamiento	Insuficiencia respiratoria y/o
Urticaria y/o eritema-calor y/o prurito que no sea localizado en el lugar de la inyección		y/o	y/o	<b>Cardiovascular</b>
y/o		<b>Gastrointestinal</b>	<b>Vía respiratoria superior</b>	Colapso / hipotensión
Hormigueo o picor en los labios o		Cólico abdominal y/o vómitos/diarrea	Edema laríngeo con estridor	y/o
Angioedema (no laríngeo)				
<b>o Vía respiratoria superior</b>		<b>Otros</b>	Cualquier signo(s), síntomas(s) de grado 1 o 3 puede incluirse	Pérdida de conocimiento (excluir vasovagal)

		ANAFILAXIA		
GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4	GRADO 5
Síntomas nasales (estornudos, rinorrea, prurito nasal y/o congestión nasal)		Contracciones uterinas		Cualquier síntoma(s) / signo(s) de grado 1,3, o 4 puede incluirse
y/o		Cualquier signo(s), síntoma (s) de grado 1, puede incluirse		
Picor de garganta				
y/o				
Tos no relacionada con broncoespasmo				
o <b>Conjuntival</b> (eritema, prurito o lagrimeo)				
o <b>Otros</b> (náuseas, sabor metálico...)				

cardiovascular (infarto agudo de miocardio, tromboembolismo pulmonar), neurológicos (crisis comicial, eventos neurológicos).

Exceso de histamina endógena: mastocitosis / síndrome de activación mastocitaria clonal, leucemia basófila, síndromes que cursan con enrojecimiento (peri-menopausa, síndrome carcinoide, epilepsia autonómica, carcinoma medular de tiroides).

Síndromes postprandiales: escombroidosis, síndrome de alergia polen-alimentos, glutamato monosódico, sulfitos, intoxicación alimentaria.

Enfermedad no orgánica: disfunción de cuerdas vocales, hiperventilación, episodio psicossomático.

Shock: hipovolémico, cardiogénico, distributivo, séptico.

Otros: angioedema no alérgico, angioedema hereditario tipo I, II, III, angioedema por IECA.

#### 4.4. Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio más útiles para apoyar el diagnóstico son las determinaciones plasmáticas de triptasa total y de histamina. Actualmente, la triptasa sérica es el marcador más útil para el diagnóstico de la anafilaxia y debería solicitarse de forma sistemática ante la sospecha.

La triptasa se eleva entre 15 y 180 minutos tras el inicio de los síntomas. Se recomienda obtener tres muestras seriadas para mejorar sensibilidad y especificidad:

1. Inmediatamente después de iniciar el tratamiento (la obtención de muestras nunca debe retrasar el tratamiento).
2. A las 2 horas del comienzo de la reacción.
3. A las 24 horas, para establecer el valor basal (habitualmente normal entre 6 y 9 horas tras la reacción).

Los niveles de histamina plasmática alcanzan su pico a los 5–10 minutos y descienden rápidamente en menos de una hora, lo que limita su utilización. En estos casos, puede ser útil determinar metilhistamina urinaria en orina de 24 horas o leucotrieno E<sub>4</sub> (LTE<sub>4</sub>) en orina durante las primeras tres horas. En el futuro, la combinación de marcadores como  $\beta$ -triptasa madura, carboxipeptidasa A<sub>3</sub>, quimasa o factor activador plaquetario (PAF) podría ser de utilidad.

### 5. Tratamiento de la anafilaxia

#### 5.1. Consideraciones generales del tratamiento

El éxito del tratamiento de la anafilaxia depende de una identificación rápida, prestando atención a los signos cutáneos, respiratorios, cardiovasculares y

gastrointestinales, sobre todo si aparecen tras la exposición a un alérgeno conocido o probable. Siempre que sea posible, debe retirarse el alérgeno desencadenante (suspender el fármaco sospechoso o retirar el aguijón en caso de picadura).

Junto con la administración de adrenalina, deben aplicarse medidas de soporte vital básico siguiendo el protocolo ABCDE, ya que ayudan a optimizar la perfusión tisular y previenen el deterioro hemodinámico.

La posición del paciente también es fundamental para su seguridad:

- **Decúbito supino con piernas elevadas:** mejora el retorno venoso.
- **Postura semisentada:** indicada si existe dificultad respiratoria o compromiso de la vía aérea.
- **Decúbito lateral:** en pacientes inconscientes con respiración espontánea.
- **Decúbito lateral izquierdo:** en embarazadas, para evitar la compresión aortocava.

## 5.2. Adrenalina (epinefrina)

La adrenalina es el fármaco de elección y el más eficaz en el tratamiento de la anafilaxia y debe administrarse de forma inmediata ante la sospecha clínica, sin esperar confirmación diagnóstica. Puede prevenir o revertir el broncoespasmo y el colapso cardiovascular. Su administración precoz mejora la supervivencia y menor necesidad de dosis repetidas o de soporte avanzado. Presenta un inicio de acción rápida y tiene una vida media corta y un estrecho margen terapéutico-tóxico.

### 5.2.1. Mecanismo de acción

Actúa como agonista  $\alpha$  y  $\beta$ -adrenérgico:

- **$\alpha$ 1:** produce vasoconstricción y aumenta la resistencia vascular periférica.
- **$\beta$ 1:** aumenta la contractilidad y frecuencia cardíaca, mejorando la perfusión tisular.
- **$\beta$ 2:** incrementa la broncodilatación y reduce la liberación de mediadores inflamatorios de mastocitos y basófilos.

El efecto clínico global es la reversión rápida del broncoespasmo, la hipotensión y el edema de mucosas.

### 5.2.2. Dosis y vías de administración

La vía **intramuscular (IM)**, es la vía de elección en el tratamiento inicial de la anafilaxia en cualquier situación debido a que se obtienen unas concentraciones plasmáticas más rápidas y altas que por vía subcutánea y presenta un mayor margen de seguridad que la vía intravenosa. Su lugar de administración es la cara anterolateral del muslo medio (vasto lateral).

El paciente debe ser monitorizado lo más precozmente posible (frecuencia cardiaca, presión arterial, electrocardiograma, saturación de O<sub>2</sub>). La monitorización de la TA es obligatoria para el control evolutivo de los pacientes y proporciona una guía sobre la eficacia del tratamiento para comprobar si se requieren dosis adicionales de adrenalina.

- **Dosis IM (0,01 mg/kg, hasta una dosis máxima de 0.5mg)**

- **Niños de 1 a 5 años:** 0.15 mg = 0.15 ml
- **Niños de 6 a 12 años:** 0,3 mg = 0.3 ml
- **Adolescentes y adultos:** 0.5mg = 0.5ml

La adrenalina intramuscular puede repetirse cada 5-15 minutos según la gravedad de la anafilaxia y la tolerancia del paciente. En caso de ausencia de respuesta o compromiso circulatorio grave, considerar vía intravenosa (IV) bajo monitorización estricta (solo por personal entrenado).

La adrenalina intravenosa presenta un mayor riesgo de efectos adversos graves (taquiarritmias, isquemia miocárdica) que la administración IM. Únicamente estará indicada la vía IV en caso de parada cardiaca o en pacientes hipotensos que no responden a la reposición de volumen intravenoso y múltiples dosis IM de adrenalina.

**Otras vías de administración:** la adrenalina SC o inhalada inicialmente no están indicadas en la anafilaxia. La excepción es la presencia de estridor por edema laríngeo, situación en que podría ser útil la adrenalina nebulizada junto a la adrenalina IM. En los últimos años se está investigando la administración de adrenalina por vía intranasal como alternativa no inyectable para el tratamiento inicial de la anafilaxia, principalmente con el objetivo de mejorar la aceptabilidad, reducir el retraso en la administración y facilitar el uso en entornos no sanitarios.

### 5.2.3. Autoinyectores de adrenalina

Las personas con riesgo de anafilaxia deben llevar un autoinyector de adrenalina para usarlo de forma inmediata ante una reacción, lo que reduce la necesidad

de otros tratamientos y la probabilidad de hospitalización. No se recomienda en casos de anafilaxia causada por fármacos.

Las dosis varían según el peso: 0,15 mg en niños pequeños y 0,3 mg en mayores de 25 kg, aunque en adolescentes y adultos a veces se requiere 0,5 mg o una segunda dosis, por lo que se aconseja disponer de dos autoinyectores.

Tras su uso, es obligatorio acudir a urgencias. Además, los profesionales sanitarios deben estar formados y se recomienda entrenamiento periódico para pacientes, familiares, cuidadores y personal escolar.

### 5.3. Medicación adyuvante

#### 5.3.1. *Broncodilatadores*

Los **broncodilatadores  $\beta$ -agonistas adrenérgicos de acción corta (SABA)** deben emplearse siempre que el paciente presente broncoespasmo durante una anafilaxia. El fármaco de elección es el **salbutamol por vía inhalada**, preferiblemente mediante inhalador presurizado (MDI) con cámara espaciadora, ajustando y repitiendo la dosis según gravedad. En pediatría o en pacientes no colaboradores (como ancianos o personas con discapacidad), es imprescindible adaptar al dispositivo una mascarilla adecuada o también puede recurrirse a la nebulización.

La vía parenteral se reserva para situaciones en las que la inhalación no es posible (pacientes con ventilación mecánica) o cuando no se obtiene respuesta con el tratamiento inhalado. En pediatría, cuando se precisa medicación parenteral, puede considerarse además la administración de sulfato de magnesio como coadyuvante en el broncoespasmo severo. La asociación con bromuro de ipratropio puede resultar beneficiosa en pacientes con broncoespasmo intenso o que no responden de forma adecuada al tratamiento inicial.

#### 5.3.2. *Glucagón*

Los pacientes en tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes pueden mostrar resistencia a la adrenalina, lo que favorece la aparición de hipotensión refractaria y bradicardia prolongada durante la anafilaxia. En estos casos, el glucagón podría considerarse una alternativa terapéutica, ya que ejerce efectos inotrópicos y cronotrópicos independientes de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos. Sin embargo, su recomendación ha desaparecido en las últimas guías sobre anafilaxia.

### ***5.3.3. Atropina y fármacos vasopresores***

La atropina está indicada en caso de bradicardia prolongada. En pacientes con hipotensión refractaria a pesar de la administración de adrenalina IM y la reposición de volumen, estaría indicada la infusión de vasopresores como la dopamina.

### ***5.3.4. Oxígeno***

Debe administrarse oxígeno de forma precoz, manteniendo una  $\text{SatO}_2 > 95\%$ . Se utilizarán mascarillas tipo Venturi a alto flujo o reservorio ( $\text{FIO}_2$  50-100%, 10-15 L/min) para evitar el colapso de la vía aérea. En niños suele emplearse flujos de 8-10 litros.

### ***5.3.5. Reposición de líquidos***

La reposición precoz de líquidos es fundamental en la anafilaxia debido a la extravasación de plasma. Si la hipotensión persiste tras la administración de adrenalina, debe asumirse una depleción intravascular y administrarse cristaloides de forma enérgica antes de repetir la dosis. En anafilaxias refractarias, puede darse un bolo de cristaloides IV incluso sin inestabilidad hemodinámica.

La solución salina isotónica (0,9%) es el fluido inicial de elección. Si la hipotensión persiste o es grave, se iniciarán fármacos vasopresores.

### ***5.3.6. Antihistamínicos***

Los antihistamínicos son un tratamiento de segunda línea en la anafilaxia y se emplean después de la resucitación inicial. Aunque la evidencia de su eficacia es limitada, pueden ayudar a controlar los síntomas cutáneos mediados por histamina. No son útiles frente a reacciones debidas a otros tipos de mediadores y nunca deben sustituir ni retrasar el tratamiento esencial con adrenalina y reposición de líquidos.

En España, el único antihistamínico parenteral disponible es la dexclorfeniramina, administrable por vía SC, IM o IV lenta. La dosis habitual en adultos y mayores de 12 años es de 5 mg, repetible cada 6–8 horas (máx. 18 mg/día). En niños menores de 12 años, la dosis es de 0,15–0,3 mg/kg (máx. 5 mg por dosis).

### 5.3.7. *Corticoesteroides*

Los corticoesteroides pueden ayudar a prevenir o acortar reacciones anafilácticas prolongadas y son especialmente útiles cuando existe asma asociada, beneficiando tanto a adultos como a niños. Se consideran una intervención de tercera línea para tratar el asma o el shock subyacente. No hay evidencia concluyente de que los glucocorticoides prevengan las reacciones bifásicas, que aparecen en un 4-4,5% de los casos.

En la práctica clínica, el más usado es la metilprednisolona intravenosa, ajustada al peso y mantenida en domicilio durante 4-5 días sin retirada progresiva. La hidrocortisona es una alternativa con un inicio de acción teóricamente más rápido.

## 5.4. Parada cardiorrespiratoria

La anafilaxia puede causar una parada cardiorrespiratoria, aunque es poco frecuente. Su manejo requiere soporte vital básico y avanzado. Es esencial identificar pronto al paciente con una reacción anafiláctica y riesgo de parada y alertar al personal cualificado. Los signos de alarma incluyen progresión rápida de los síntomas, distrés respiratorio (sibilancias, ronquera, taquipnea, estridor, cianosis), vómitos persistentes, hipotensión, arritmias, síncope, dolor torácico, confusión, somnolencia y coma. Si ocurre un paro cardíaco, la adrenalina intramuscular se absorbe mal, por lo que debe priorizarse la realización inmediata de maniobras de RCP.

## 5.5. Adrenalina en situaciones especiales

No existen contraindicaciones absolutas para el uso de adrenalina y es el tratamiento de elección en cualquier situación de anafilaxia, ya que el riesgo de muerte y/o complicaciones por tratamiento inadecuado supera significativamente al riesgo de efectos adversos por la administración de adrenalina.

### **Presentan mayor riesgo de efectos adversos los siguientes pacientes:**

- Ancianos o personas con patologías asociadas (cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica, hipertensión arterial, hipertiroidismo, cirugía intracraneal reciente, aneurisma aórtico).
- Pacientes en tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (bloquean el metabolismo de la adrenalina), antidepresivos tricíclicos (prolongan la vida media de la adrenalina), bloqueantes beta (respuesta parcial de

la adrenalina), aminofilina, salbutamol IV u otros fármacos vasoconstrictores o arritmogénicos.

- Embarazadas (el tratamiento de elección sigue siendo la adrenalina). En casos graves o refractarios, considerar cesárea urgente antes de la parada cardiorrespiratoria. Si respira normalmente, el máximo retorno venoso se consigue en posición lateral completa sobre el lado izquierdo.
- Intoxicación por cocaína, anfetaminas.

En estos casos debe monitorizarse exhaustivamente al paciente y vigilar posibles signos de toxicidad, utilizando la mínima dosis eficaz.

### ***5.5.1. Anafilaxia refractaria***

La mayor parte de las reacciones anafilácticas responden al tratamiento inicial con una sola dosis de adrenalina IM, aproximadamente el 10% requieren dos dosis y el 2% precisa más de dos por diversos motivos como la progresión de la reacción, una administración tardía, absorción lenta... etc. La falta de respuesta obliga a traslado urgente a un centro hospitalario y aviso al equipo de reanimación.

### ***5.5.2. Anafilaxia bifásica***

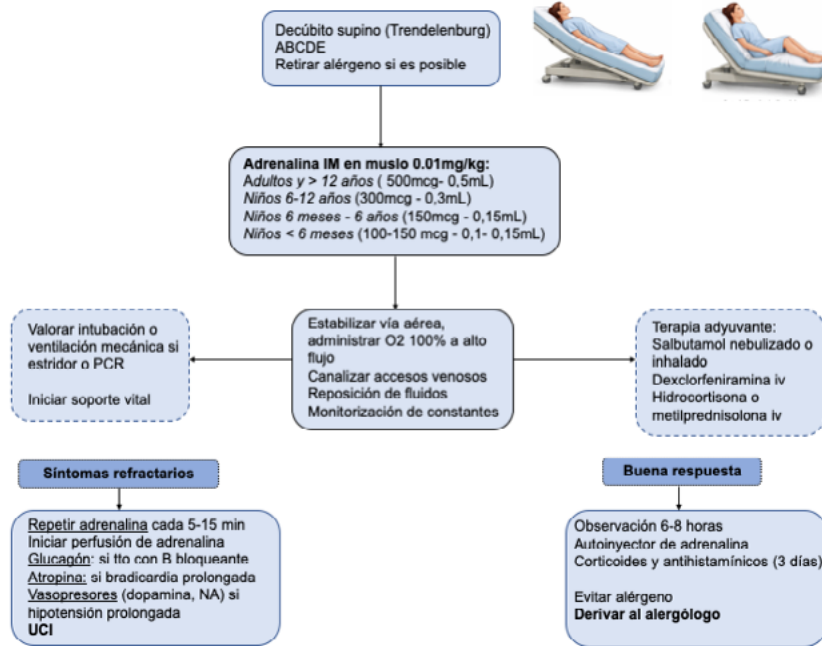
La anafilaxia bifásica es una reacción recurrente o la aparición de nuevos síntomas tras la presentación inicial sin que haya otra exposición al agente causal. Ocurre en el 4-4,5% de las reacciones anafilácticas entre 1-72h del inicio de los primeros síntomas. La evidencia sobre el efecto preventivo de los corticoides en el desarrollo de estas reacciones es limitada.

Un tiempo superior a 60 minutos desde el inicio de los síntomas hasta la administración de la primera dosis de adrenalina y la necesidad de más de una dosis para controlar la anafilaxia primaria son predictores de reacción bifásica.

## **6. Seguimiento y Derivación a Alergología**

Tras una anafilaxia, en Urgencias se deben dar recomendaciones consensuadas con Alergología: volver si reaparecen síntomas, mantener anti-H1 y corticoides 3-5 días, evitar el alérgeno sospechoso, conocer y portar el autoinyector de adrenalina y seguir un plan de actuación. Todo paciente debe remitirse de forma preferente al alergólogo.

Figura 1. Algoritmo de actuación en anafilaxia



En la consulta de Alergología estos planes se revisan, se orienta el diagnóstico y se personaliza el tratamiento. Todo paciente debe ser remitido de forma preferente al alergólogo, quien establecerá el diagnóstico etiológico, valorará el riesgo de recurrencia, explicará medidas de evitación y supervisará la prescripción y el entrenamiento en adrenalina.

El estudio alergológico consta de una **evaluación histórica detallada** (recopilar datos clínicos del episodio, momento de la hora de la reacción, síntomas y secuencia temporal, constantes (tensión arterial, frecuencia cardiaca y respiratoria, saturación de oxígeno y exploración física detallada (cutánea, respiratoria, cardiovascular y neurológica) además de tratamiento administrado y tiempo de recuperación, marcadores como triptasa/histamina, antecedentes, posibles cofactores...).

Por otra parte, el estudio alergológico incluye las **pruebas diagnósticas**. Estas incluyen pruebas cutáneas desde las 2 semanas post-reacción, IgE específica en suero

frente a alérgenos completos, así como frente a proteínas aisladas de los alérgenos (diagnóstico molecular), pruebas de activación de basófilos o la estimulación celular mediante antígeno y, si es necesario, pruebas de exposición controlada. Se deben comparar la evolución de la triptasa basal con la de fase aguda, valorar diagnósticos diferenciales y cofactores, e indicar inmunoterapia si procede. En anafilaxia sin causa identificada debe descartarse mastocitosis o síndrome de activación mastocitaria.

Para el **manejo a medio y largo plazo**, el alergólogo debe: identificar desencadenantes (historia + pruebas), establecer un plan de acción escrito, asegurar disponibilidad del autoinyector, controlar factores de riesgo (asma o enfermedad cardiovascular mal controlada, conductas de riesgo) y enfermedades concomitantes (asma, dermatitis atópica, rinoconjuntivitis), aplicar medidas preventivas (evitación, inmunoterapia, desensibilización), asegurar identificación médica visible y registrar desencadenantes en la historia clínica.

## 7. Bibliografía recomendada

- 1) BROWN, S.G. (2004). «Clinical features and severity grading of anaphylaxis», *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 114(2), pp. 371–376.
- 2) CAMPBELL, R.L., LI, J.T., NICKLAS, R.A., SADOSTY, A.T., et al. (2014). «Emergency department diagnosis and treatment of anaphylaxis: a practice parameter», *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 113(6), pp. 599–608.
- 3) CARDONA, V., ANSOTEGUI, I.J., EBISAWA, M., et al. (2020). «World Allergy Organization anaphylaxis guidance 2020», *World Allergy Organization Journal* 13(10), pp. 100472.
- 4) COX, L.S., SÁNCHEZ-BORGES, M., LOCKEY, R.F. (2017). «World Allergy Organization Systemic Allergic Reaction Grading System: is a modification needed?», *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 5(1), pp. 58–62.
- 5) ESTESO HONTORIA, O. (2020). *Anafilaxia por alimentos dependiente de cofactor: desarrollo de un modelo experimental y estudio del papel del mastocito en la permeabilidad intestinal*, tesis doctoral, Barcelona: Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona.
- 6) FIGUEROA ZORRILLA, C., RUIZ PALOMINO, J., VELLOSO FEIJOO, A., RODRÍGUEZ DOMÍNGUEZ, B. (2023). «Anafilaxia y otras

- urgencias», en C. Figueroa Zorrilla et al., *Guía práctica de alergología*, Madrid: Díaz de Santos, pp. 267–283.
- 7) GUÍA GALAXIA (2022). «Guía de actuación en anafilaxia – GALAXIA», *SEAIC*. URL: <https://www.seaic.org>[consulta: 2022].
  - 8) GRABENHENRICH, L.B., DÖLLE, S., MONERET-VAUTRIN, A., et al. (2016). «Anaphylaxis in children and adolescents: the European Anaphylaxis Registry», *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 137(4), pp. 1128–1137.
  - 9) JOINT TASK FORCE ON PRACTICE PARAMETERS (2005). «The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter», *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 115(3, supl. 2), pp. S483–S523.
  - 10) MURARO, A., ROBERTS, G., CLARK, A., et al. (2007). «The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology», *Allergy* 62(8), pp. 857–871.
  - 11) MURARO, A., WORM, M., ALVIANI, C., et al. (2022). «EAACI guidelines: anaphylaxis (2021 update)», *Allergy* 77(2), pp. 357–377.
  - 12) QUOC, Q.L., BICH, T.C.T., JANG, J.H., PARK, H.S. (2021). «Recent update on the management of anaphylaxis», *Clinical and Experimental Emergency Medicine* 8(3), pp. 160–172.
  - 13) REBER, L.L. (2017). «The pathophysiology of anaphylaxis», *Allergy, Asthma and Clinical Immunology* 13, pp. 2.
  - 14) RUBIO, C., LASA, E., ARROABARREN, E., et al. (2003). «Anafilaxia», *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*.
  - 15) SCHWARTZ, L.B. (2006). «Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis», *Immunology and Allergy Clinics of North America* 26(3), pp. 451–463.
  - 16) SHAKER, M.S., WALLACE, D.V., GOLDEN, D.B.K., et al. (2020). «Anaphylaxis: a 2020 practice parameter update, systematic review, and GRADE analysis», *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 145(4), pp. 1082–1123.
  - 17) SIMONS, F.E.R., ARDUSSO, L.R.F., BILÒ, M.B., et al. (2011). «World Allergy Organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis», *World Allergy Organization Journal* 4(2), pp. 13–37.
  - 18) SOAR, J., PUMPHREY, R., CANT, A., et al. (2008). «Emergency treatment of anaphylactic reactions: guidelines for healthcare providers», *Resuscitation* 77(2), pp. 157–169.

## CAPÍTULO 3

# URTICARIA CRÓNICA ESPONTÁNEA DE DIFÍCIL CONTROL: DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

MANUEL ALCÁNTARA VILLAR Y CRISTINA RUIZ GONZÁLEZ  
*Servicio Alergología. Hospital Universitario de Jaén*

## Resumen

La urticaria crónica espontánea (UCE) es una enfermedad inflamatoria inmunomediada caracterizada por la aparición recurrente de habones, angioedema o ambos durante más de seis semanas, sin un desencadenante identificable. Un subgrupo relevante de pacientes presenta una evolución refractaria, definida como UCE de difícil control, con persistencia de síntomas a pesar del tratamiento antihistamínico optimizado. Esta condición conlleva un marcado deterioro de la calidad de vida y un elevado consumo de recursos sanitarios. El capítulo propone un modelo asistencial escalonado, estructurado en tres niveles: Atención Primaria, consulta hospitalaria especializada y Unidad de UCE de difícil control. En Atención Primaria se prioriza el diagnóstico clínico, la evaluación del impacto funcional y el inicio precoz de antihistamínicos H1 de segunda generación. La atención hospitalaria permite confirmar el diagnóstico, optimizar la escalada terapéutica y utilizar herramientas validadas para objetivar la actividad y el control de la enfermedad. Las unidades especializadas concentran el manejo de los casos refractarios, incorporando terapias biológicas e inmunomoduladoras, subtipado inmunopatogénico y seguimiento estrecho multidisciplinar. Este abordaje coordinado permite mejorar el control clínico, racionalizar el uso de tratamientos avanzados y optimizar la atención centrada en el paciente.

## Palabras clave (Vancouver)

Urticaria crónica espontánea, urticaria refractaria, antihistamínicos H1, omalizumab, unidades especializadas, calidad de vida.

## Abstract

*Chronic spontaneous urticaria (CSU) is an immune-mediated inflammatory disease defined by the recurrent occurrence of wheals, angioedema, or both for more than six weeks in the absence of an identifiable trigger. A substantial subset of patients develops a refractory course, known as difficult-to-control CSU, with persistent symptoms despite optimized antihistamine therapy. This condition is associated with a significant impairment in quality of life and increased healthcare utilization. The chapter outlines a structured, stepwise care model organized across three healthcare levels: Primary Care, specialized hospital consultation, and dedicated difficult-to-control CSU units. Primary Care focuses on clinical diagnosis, assessment of disease burden, and early initiation of second-generation H1-antihistamines. Hospital-based care allows diagnostic confirmation, therapeutic optimization, and the use of validated tools to assess disease activity and control. Specialized units manage refractory cases through advanced diagnostics, biologic and immunomodulatory therapies, immunopathogenic subtyping, and close multidisciplinary follow-up. This coordinated approach improves disease control, promotes rational use of advanced therapies, and enhances patient-centered care.*

## Keywords (Vancouver)

*Chronic spontaneous urticaria, refractory urticaria, H1-antihistamines, omalizumab, specialized care units, quality of life.*

## 1. Introducción

La **urticaria crónica espontánea (UCE)** es una enfermedad inflamatoria de base inmunológica, definida por la aparición recurrente de habones, angioedema o ambos durante un período superior a seis semanas, en ausencia de un desencadenante identificable. Su fisiopatología se asocia a una activación inapropiada de mastocitos y basófilos, que conduce a la liberación de mediadores proinflamatorios y da lugar a una respuesta cutánea impredecible, fluctuante y, en numerosos casos, intensamente sintomática. Desde el punto de vista epidemiológico, se trata de una patología relativamente frecuente, con una prevalencia estimada entre el **0,5 % y el 1 %** de la población general. Afecta predominantemente a mujeres y presenta un pico de incidencia en la edad media de la vida adulta, lo que contribuye de forma significativa a su impacto sanitario y social.

Más allá de sus manifestaciones clínicas, la UCE supone una carga considerable para los pacientes que la padecen. El prurito persistente, la imprevisibilidad de los brotes y la posible aparición de angioedema condicionan un deterioro sustancial de la calidad de vida, comparable al observado en enfermedades crónicas graves como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o la insuficiencia cardiaca. Este impacto se manifiesta en múltiples dimensiones, incluyendo alteraciones del sueño, limitación de las actividades cotidianas, afectación del estado emocional — con mayor prevalencia de ansiedad y depresión— y una disminución de la productividad laboral que puede superar el **20 %** en pacientes con enfermedad activa. A ello se añaden los costes indirectos derivados de consultas reiteradas, tratamientos ineficaces y retrasos en la escalada terapéutica, factores que incrementan de forma significativa la carga socioeconómica global de la enfermedad.

El concepto de “urticaria crónica espontánea (UCE) de difícil control” surge para describir a un subgrupo particularmente vulnerable de pacientes que, a pesar del uso adecuado de antihistamínicos H1 de segunda generación —inicialmente a dosis estándar y posteriormente con escalada progresiva hasta cuatro veces la dosis indicada en ficha técnica—, e incluso tras la utilización puntual de corticoterapia sistémica, continúan presentando una actividad clínica significativa. Este patrón de refractariedad, que afecta hasta al **50 %** de los pacientes con UCE, constituye el mayor desafío asistencial, ya que se asocia a un mayor consumo de recursos sanitarios, un impacto emocional considerable y una elevada necesidad de terapias avanzadas, incluidas las de origen biológico.

En los últimos años, la irrupción de nuevos fármacos ha transformado de manera sustancial el panorama terapéutico de la urticaria crónica espontánea. La disponibilidad de agentes dirigidos, como omalizumab, dupilumab o remibrutinib, ha permitido alcanzar niveles de control clínico previamente inalcanzables en un subgrupo significativo de pacientes. No obstante, su utilización requiere estructuras asistenciales adecuadamente organizadas, capaces de garantizar una monitorización rigurosa de la eficacia y la seguridad a largo plazo. Este escenario ha impulsado la necesidad de articular distintos niveles de atención y de desarrollar unidades específicas que integren la valoración especializada, la administración de terapias biológicas, la farmacovigilancia activa y un seguimiento longitudinal adaptado a la complejidad de estos pacientes.

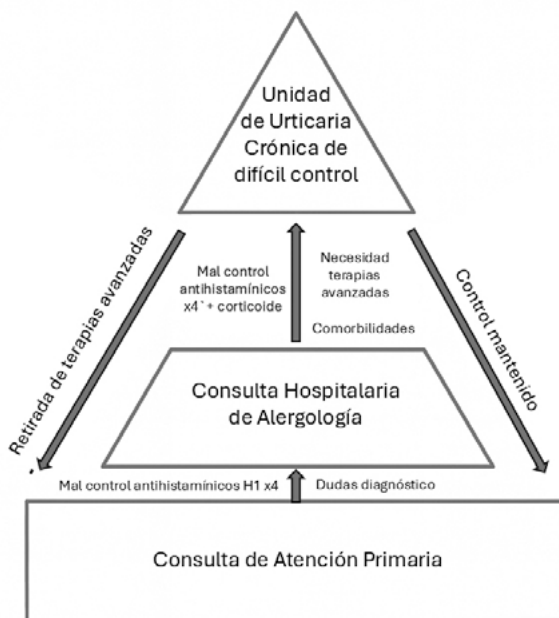
En este contexto, el presente capítulo tiene como objetivo proporcionar una visión práctica, clara y estructurada del abordaje diagnóstico y terapéutico de la UCE de difícil control, organizada en torno a los tres niveles asistenciales clave del sistema sanitario: Atención Primaria, consulta hospitalaria especializada y Unidad de UCE de Difícil Control. Esta aproximación permite no solo homogeneizar la evaluación clínica, sino también optimizar los circuitos de derivación, promover un uso racional de los recursos disponibles y, en última instancia, mejorar de forma global los resultados clínicos y la calidad de la atención prestada.

## 2. Abordaje del paciente con UCE en cada nivel asistencial

El manejo de la urticaria crónica espontánea (UCE) requiere un modelo asistencial estructurado, progresivo y coordinado, capaz de adaptarse a la heterogeneidad clínica de la enfermedad y a la complejidad creciente de determinados subgrupos de pacientes. Aunque una proporción significativa de casos puede controlarse adecuadamente en los niveles iniciales de atención, un porcentaje relevante presenta una evolución refractaria que exige una evaluación especializada y el acceso a terapias avanzadas.

En este contexto, la organización del abordaje de la UCE en distintos niveles asistenciales permite garantizar una atención eficiente, homogénea y centrada en el paciente, optimizando los circuitos de derivación y el uso racional de los recursos disponibles. Este enfoque escalonado se representa de forma esquemática en

**Figura 1.** Abordaje escalonado de la urticaria crónica espontánea según nivel asistencial



la Figura 1, que muestra el flujo asistencial entre Atención Primaria, la consulta hospitalaria especializada y la Unidad de UCE de difícil control, así como los criterios de escalada terapéutica y de retorno en función del grado de control clínico.

A lo largo de este apartado se describen de manera práctica las funciones y responsabilidades específicas de cada nivel asistencial, con el objetivo de facilitar la toma de decisiones clínicas, mejorar la continuidad asistencial y maximizar los resultados en salud.

## 2.1. Atención primaria

La **Atención Primaria** constituye el primer nivel de contacto del paciente con el sistema sanitario y desempeña un papel clave en la detección precoz, el diagnóstico inicial y el manejo terapéutico básico de la urticaria crónica espontánea (UCE). Asimismo, es responsable de identificar de manera temprana aquellos casos que

requieren derivación a niveles especializados. Una intervención adecuada en esta fase inicial tiene un impacto directo en el control clínico de la enfermedad, en la carga emocional del paciente y en la eficiencia global del sistema sanitario.

### **2.1.1. Objetivos**

En este nivel asistencial, la actuación del médico de familia debe orientarse a cuatro objetivos fundamentales:

1. **Confirmar el diagnóstico de UCE**, verificando la presencia de episodios recurrentes de habones, angioedema o ambos, con una duración igual o superior a seis semanas y sin un desencadenante identificable. Esta distinción es esencial para diferenciar la UCE tanto de la urticaria aguda (duración <6 semanas) como de las urticarias crónicas inducibles.
2. **Evaluar la gravedad de la enfermedad y su repercusión en la calidad de vida**, dado que incluso en fases iniciales pueden existir un impacto significativo sobre el sueño, el estado emocional, la actividad diaria o el rendimiento laboral.
3. **Iniciar de forma precoz el tratamiento de primera línea**, basado en antihistamínicos H1 de segunda generación a dosis estándar, insistiendo en su administración continuada y evitando desde el inicio el uso repetido o prolongado de corticoides sistémicos.
4. **Identificar signos de alarma, comorbilidades o patrones de mala evolución** que justifiquen una derivación temprana, especialmente ante la presencia de angioedema significativo, síntomas sistémicos o ausencia de respuesta a un tratamiento correctamente indicado.

### **2.1.2. Manejo diagnóstico del paciente**

El diagnóstico de la UCE en Atención Primaria es fundamentalmente **clínico** y debe basarse en una historia detallada y una exploración física orientada.

#### **Historia clínica**

Es imprescindible documentar la duración de los síntomas ( $\geq$  o  $<6$  semanas), el patrón de presentación, la frecuencia de los brotes y la duración individual de los habones ( $\leq$  o  $>24$  horas), así como la presencia de angioedema y la ausencia o existencia de lesiones residuales. Esta información permite confirmar la cronicidad y orientar el diagnóstico diferencial.

**Tabla 1.** Pruebas básicas recomendadas

PRUEBA	JUSTIFICACIÓN CLÍNICA
<b>Hemograma completo</b>	Detectar eosinofilia, anemia, linfocitosis, infecciones crónicas
<b>VSG y/o PCR</b>	Valorar actividad inflamatoria inespecífica
<b>Perfil tiroideo (TSH) y anti-TPO</b>	Alta asociación con autoinmunidad tiroidea en UCE
<b>Bioquímica básica</b>	Valoración basal para tratamientos futuros
<b>IgE total sérica</b>	Orientación pronóstica y subtipado (tipo I vs IIb)
<b>Orina simple</b>	Descartar infección urinaria crónica

Debe investigarse la posible influencia de factores agravantes o moduladores, como el uso de AINEs, IECAs o ARA-II, infecciones intercurrentes, estrés emocional, consumo de alcohol, variaciones hormonales o antecedentes personales y familiares de atopía, angioedema o enfermedades autoinmunes. Asimismo, es importante descartar la relación con estímulos físicos como presión, frío, calor o ejercicio, que sugieran urticarias inducibles.

### **Exploración física**

Aunque no siempre se realiza durante un brote activo, puede aportar información relevante. Debe valorarse la morfología de las lesiones cutáneas y descartarse signos de alarma, como habones persistentes durante más de 24 horas, dolor intenso, induración o hiperpigmentación residual, hallazgos que obligan a considerar diagnósticos alternativos, en particular la urticaria vasculítica u otras entidades sistémicas.

### **Pruebas complementarias iniciales**

Siguiendo las recomendaciones actuales, el estudio debe ser racional y limitado (Tabla 1). Se aconseja una analítica básica que incluya hemograma, VSG o PCR, bioquímica general, análisis de orina y evaluación de la función tiroidea (TSH y anticuerpos antitiroideos). Estas pruebas no tienen como objetivo confirmar el diagnóstico de UCE, sino identificar comorbilidades relevantes y descartar causas secundarias frecuentes.

**Tabla 2.** Antihistamínicos H1 de 2.<sup>a</sup> generación más utilizados en UCE

FÁRMACO	DOSIS POR FICHA TÉCNICA (SEGÚN EDAD/PESO)	PRESENTACIONES FARMACÉUTICAS
<b>Loratadina</b>	≥12 años: 10 mg cada 24 h 6–12 años: solo si >30 kg: 10 mg cada 24 h	Comprimidos 10 mg Jarabe (1 mg/ml)
<b>Desloratadina</b>	≥12 años: 5 mg cada 24 h 6–11 años: 2,5 mg cada 24 h 1–5 años: 1,25 mg cada 24 h	Comprimidos 5 mg Bucodispersables 5 mg Solución oral (0,5 mg/ml)
<b>Cetirizina</b>	≥12 años: 10 mg cada 24 h 6–12 años: 5 mg cada 12 h 2–6 años: 2,5 mg cada 12 h	Comprimidos 10 mg Solución oral (1 mg/ml) Gotas (10 mg/ml)
<b>Levocetirizina</b>	≥12 años: 5 mg cada 24 h 6–12 años: 5 mg cada 24 h 2–6 años: 1,25 mg cada 12 h	Comprimidos 5 mg Solución oral (0,5 mg/ml)
<b>Bilastina</b>	≥12 años: 20 mg cada 24 h 2–11 años: 10 mg cada 24 h (si peso ≥20 kg)	Comprimidos 20 mg; Solución oral pediátrica (10 mg/4 ml) Bucodispersables 10 y 20 mg
<b>Rupatadina</b>	≥12 años: 10 mg cada 24 h 2–11 años: ≥25 kg: 5 mg cada 24 h; <25 kg: 2,5 mg cada 24 h	Comprimidos 10 mg Solución oral (1 mg/ml)
<b>Fexofenadina</b>	≥12 años: 180 mg cada 24 h	Comprimidos 180 mg

### 2.1.3. Tratamiento inicial

El abordaje terapéutico en Atención Primaria se fundamenta en tres pilares:

- **Educación sanitaria**, El primer paso en el tratamiento de la UCE consiste en informar y empoderar al paciente. Es esencial explicar la naturaleza benigna y fluctuante de la enfermedad, aclarando que, aunque los síntomas puedan ser persistentes, no se asocian a un mayor riesgo vital en la mayoría de los casos.
- **Antihistamínicos H1 de segunda generación** (Tabla 2), que constituyen el tratamiento de primera línea. Deben prescribirse a dosis estándar y de forma continuada, no “a demanda”, reforzando la adherencia para evitar una falsa percepción de refractariedad. Los antihistamínicos de primera generación deben evitarse debido a su perfil de seguridad desfavorable y

al riesgo de sedación, especialmente en pacientes con actividad laboral o conducción de vehículos.

- Durante el **embarazo y la lactancia**, los antihistamínicos con mayor evidencia de seguridad son **loratadina y cetirizina**, recomendados como opciones de elección en estos contextos.
- **Evitar el uso prolongado o repetido de corticoides sistémicos**, que deben reservarse exclusivamente para exacerbaciones agudas graves y durante períodos cortos. Su empleo reiterado no modifica la evolución de la enfermedad y se asocia a un mayor riesgo de efectos adversos.

#### ***2.1.4. Seguimiento***

El seguimiento en este nivel debe ser programado y orientado a objetivos. Se recomienda una reevaluación a las **2–4 semanas** tras el inicio del tratamiento, periodo suficiente para valorar de forma fiable la respuesta a los antihistamínicos.

En caso de persistencia de síntomas, debe procederse a un **incremento progresivo de la dosis hasta un máximo de cuatro veces la dosis estándar**, siempre bajo vigilancia clínica. La utilización de herramientas validadas como **UAS7** (Figura 2), permite objetivar la actividad de la enfermedad, facilitar la toma de decisiones terapéuticas y mejorar la comunicación con los niveles especializados.

Asimismo, es fundamental evaluar de forma sistemática el impacto sobre la calidad de vida, prestando atención a la afectación funcional, el sueño y el bienestar emocional, incluso en fases iniciales del manejo.

#### ***2.1.5. Criterios de derivación a Atención Hospitalaria***

La derivación a atención especializada debe realizarse sin demora ante la presencia de indicadores de enfermedad moderada-grave o sospecha de formas complejas. Los principales criterios incluyen:

- Mantenimiento de sintomatología a pesar de antihistamínicos H1 de segunda generación, incluso tras el aumento progresivo de la dosis hasta cuatro veces la estándar, con adecuada adherencia.
- Presencia de angioedema recurrente o severo, especialmente cuando afecta a labios, párpados o mucosas.
- Aparición de síntomas sistémicos o signos de alarma, como fiebre, poliartralgias, lesiones persistentes más de 24 horas o púrpura residual, que obligan a descartar urticaria vasculítica u otras enfermedades sistémicas.

**Figura 2.** Cuestionario UAS 7 (URTICARIA ACTIVITY SCORE)

A CUMPLIMENTAR EN LOS DÍAS PREVIOS A LA VISITA

DÍA	1.ª semana del mes							2.ª semana del mes							3.ª semana del mes							4.ª semana del mes						
	L	M	X	J	V	S	D	L	M	X	J	V	S	D	L	M	X	J	V	S	D	L	M	X	J	V	S	D
Nº RONCHAS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
PRURITO O PICOR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
Suma puntuación del día							Suma puntuación del día							Suma puntuación del día							Suma puntuación del día							
0 0 0 0 0 0 0							0 0 0 0 0 0 0							0 0 0 0 0 0 0							0 0 0 0 0 0 0							
Suma puntuación semanal							Suma puntuación semanal							Suma puntuación semanal							Suma puntuación semanal							
0							0							0							0							

- Sospecha de urticaria inducible compleja o coexistencia con otras patologías dermatológicas o inmunológicas.
- Actividad moderada-grave de la enfermedad (UAS7  $\geq 16$ ) o impacto significativo en la calidad de vida.

## 2.2. Consulta general atención hospitalaria (nivel intermedio)

Representa el segundo nivel asistencial y actúa como un puente entre la Atención Primaria y la Unidad de Urticaria Crónica de Difícil Control. Su función es clave porque permite un diagnóstico más completo, confirmar la naturaleza de la enfermedad, escalada terapéutica y seguimiento especializado.

### 2.2.1. Objetivos

La consulta hospitalaria se orienta a cumplir una serie de objetivos específicos que facilitan la transición hacia un manejo más especializado:

URTICARIA CRÓNICA ESPONTÁNEA DE DIFÍCIL CONTROL:  
DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

**Figura 3.** UCT (cuestionario control urticaria)

- Rogamos que conteste a todas las preguntas, y que elija para cada una de ellas únicamente una respuesta.

<b>Pregunta 1</b>	<b>¿Cuánto ha sufrido en las últimas 4 semanas los síntomas físicos de la urticaria (picor, ronchas y/o hinchazón)?</b>				
	MUCHO = 0	BASTANTE = 1	REGULAR = 2	POCO = 3	NADA = 4
<b>Pregunta 2</b>	<b>¿Se ha visto afectada su calidad de vida en las últimas 4 semanas debido a la urticaria?</b>				
	MUCHO = 0	BASTANTE = 1	REGULAR = 2	POCO = 3	NADA = 4
<b>Pregunta 3</b>	<b>¿Con qué frecuencia en las últimas 4 semanas el tratamiento médico no ha sido suficiente para controlar los síntomas de la urticaria?</b>				
	MUCHO = 0	BASTANTE = 1	REGULAR = 2	POCO = 3	NADA = 4
<b>Pregunta 4</b>	<b>Globalmente, indique cómo de bien controlada ha tenido su urticaria en las últimas 4 semanas</b>				
	NADA = 0	POCO = 1	REGULAR = 2	BASTANTE = 3	TOTALMENTE = 4
<b>SUMA DE LA PUNTUACIÓN TOTAL:</b>					<b>0</b>

### 1. Confirmar el diagnóstico y clasificar la UCE

Esta confirmación es especialmente relevante en pacientes derivados por mala evolución, sospecha de comorbilidades o actividad persistente. El especialista debe diferenciar entre UCE, urticarias inducibles y diagnósticos alternativos, y documentar de forma fiable la cronicidad del proceso. Se deben descartar desencadenantes de Urticaria crónica inducible como el sol, la presión, el agua, los cambios extremos de temperatura o la sudoración para poder establecer un diagnóstico de UCE.

**Figura 4.** Cuestionario CU-Q2oL

Fecha:  /  /

Nombre:

Hombre
  Mujer
 Fecha de nacimiento:  /  /

Durante los últimos 15 días, ¿cómo le han molestado los siguientes síntomas?

	Para nada	Un poco	Bastante	Mucho	Muchísimo
1 Prurito	0	1	2	3	4
2 Ronchas	0	1	2	3	4
3 Hinchazón en los ojos	0	1	2	3	4
4 Hinchazón en los labios	0	1	2	3	4

Durante los últimos 15 días, indique si la urticaria le ha limitado en los siguientes ámbitos de su vida cotidiana

	Para nada	Un poco	Bastante	Mucho	Muchísimo
5 Trabajo	0	1	2	3	4
6 Actividad física	0	1	2	3	4
7 Sueño	0	1	2	3	4
8 Tiempo libre	0	1	2	3	4
9 Relaciones sociales	0	1	2	3	4
10 Alimentación	0	1	2	3	4

Con las siguientes preguntas queremos profundizar en las dificultades y los problemas que pueden estar relacionados con la urticaria (referidos a los últimos 15 días)

	Para nada	Un poco	Bastante	Mucho	Muchísimo
11 ¿Tiene problemas para conciliar el sueño?	0	1	2	3	4
12 ¿Se despierta durante la noche?	0	1	2	3	4
13 ¿Durante el día está cansado porque de noche no descansa bien?	0	1	2	3	4
14 ¿Tiene dificultad para concentrarse?	0	1	2	3	4
15 ¿Se siente nervioso?	0	1	2	3	4
16 ¿Se siente bajo de moral?	0	1	2	3	4
17 ¿Tiene que limitarse al elegir los alimentos?	0	1	2	3	4
18 ¿Le avergüenzan los signos que, debido a la urticaria, aparecen en su cuerpo?	0	1	2	3	4
19 ¿Le avergüenzan frecuentar locales públicos?	0	1	2	3	4
20 ¿Es un problema para usted utilizar cosméticos (por ejemplo perfumes, cremas, lociones de baño, maquillaje)?	0	1	2	3	4
21 ¿Se siente condicionado en la elección de su ropa?	0	1	2	3	4
22 ¿Limita su actividad deportiva debido a la urticaria?	0	1	2	3	4
23 ¿Le molestan los efectos secundarios de los fármacos que toma para la urticaria?	0	1	2	3	4

2. **Realizar un estudio etiológico más completo.** A diferencia del primer nivel asistencial, en el ámbito hospitalario es posible llevar a cabo un estudio etiológico ampliado y selectivo, siempre guiado por la sospecha clínica y orientado a descartar comorbilidades o causas secundarias relevantes. Este abordaje puede incluir estudios de autoinmunidad, despistaje infeccioso dirigido u otras determinaciones específicas, que, si bien no son diagnósticas de urticaria crónica espontánea, permiten una mejor caracterización clínica e inmunológica del paciente y aportan información útil para la estratificación de la enfermedad y la toma de decisiones terapéuticas. La determinación de IgE total, ya realizada habitualmente en Atención Primaria como parte del estudio inicial, se interpreta en este nivel dentro de una valoración global e integrada, en combinación con la evolución clínica y la respuesta a tratamientos previos.
3. **Optimizar el tratamiento de primera línea.** Aquí se evalúa de manera rigurosa el beneficio del aumento de dosis de antihistamínicos hasta cuatro veces la habitual, se confirma la realización de tratamiento continuo y se valora el uso puntual de corticoides sistémicos en exacerbaciones concretas, evitando siempre tratamientos prolongados.
4. **Establecer la indicación de escalada terapéutica** y determinar si el paciente reúne criterios para su derivación a una unidad especializada.

URTICARIA CRÓNICA ESPONTÁNEA DE DIFÍCIL CONTROL:  
DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

Figura 5. AECT (cuestionario control angioedema)

**Prueba De Control De Angioedema**  
**(AECT)**

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_ Fecha: (dd mm aaaa): \_\_\_\_ \_\_\_\_

Fecha de nacimiento (dd mm aaaa): \_\_\_\_ \_\_\_\_

**Instrucciones:** usted tiene hinchazón repetitiva, conocida como angioedema. El angioedema, que es una hinchazón temporal de la piel o las membranas mucosas, puede presentarse en cualquier parte del cuerpo, aunque normalmente afecta a los labios, los ojos, la lengua, las manos y los pies, y puede durar desde horas hasta días. Algunos pacientes desarrollan angioedema abdominal, que no suele ser visible, pero sí doloroso. Asimismo, algunos tipos de hinchazón pueden estar asociados con ronchas, también conocidas como urticaria.

Las cuatro preguntas siguientes evalúan su estado de salud actual. De las cinco opciones que se dan con cada pregunta, elija la respuesta que *más se parezca a su situación*. Responda a *todas las preguntas dando solo una respuesta a cada una de ellas*.

1. En las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido angioedema?  
O muy a menudo    O a menudo    O algunas veces    O rara vez    O nunca
2. En las últimas 4 semanas, ¿hasta qué punto el angioedema ha afectado su calidad de vida?  
O muchísimo    O bastante    O algo    O un poco    O nada
3. En las últimas 4 semanas, ¿hasta qué punto le ha molestado lo inesperado que es su angioedema?  
O muchísimo    O bastante    O algo    O un poco    O nada
4. En las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto ha controlado bien el angioedema con su tratamiento?  
O nada    O un poco    O algo    O bastante    O muchísimo

This document must not be copied or used without the permission of MOXIE GmbH. For scientific or commercial use or in case a translation / cross cultural adaptation is intended, please check the terms and conditions on [www.moxie-gmbh.de](http://www.moxie-gmbh.de).

**Tabla 3.** Interpretación cuestionarios validados en UCE

HERRAMIENTA	DESCRIPCIÓN	INTERPRETACIÓN
UAS7	Registro diario de habones y prurito durante 7 días (0–42 puntos)	≤6: control adecuado 7–15: leve 16–27: moderada ≥28: grave
UCT	Cuestionario de 4 ítems sobre control en las últimas 4 semanas (0–16 puntos)	≥12: buen control <12: no controlada
CU-Q2oL	Cuestionario específico de calidad de vida en UCE	Mayor puntuación = mayor impacto en calidad de vida.
AECT	Test específico para pacientes con angioedema recurrente	≥10: buen control <10: no controlada

### 2.2.2. Manejo diagnóstico del paciente

El proceso diagnóstico en la consulta hospitalaria combina una anamnesis detallada con exploración clínica minuciosa y pruebas complementarias orientadas.

**Historia clínica y exploración física:** El especialista debe profundizar en la caracterización del cuadro, incluyendo el curso temporal, desencadenantes sospechados, comorbilidades potenciales (autoinmunidad tiroidea, patología alérgica o reumatológica) y respuesta a tratamientos previos. Este nivel asistencial permite una visión longitudinal del paciente, incorporando escalas como UAS7 (Figura 2), UCT (Figura 3), AECCT (Figura 4) o CU-Q2oL (Figura 5) para objetivar el grado de actividad y su impacto funcional. En la Tabla 3 se resume la interpretación de estos cuestionarios.

**Pruebas adicionales:** El estudio complementario se realizará de manera dirigida según la sospecha clínica. Puede incluir determinación de triptasa basal, IgE total, test de suero autólogo (ASST), estudios infecciosos (como *Helicobacter pylori* o hepatitis víricas) y la evaluación de autoanticuerpos (ANA, ANCA) en casos con sospecha de enfermedades autoinmunes asociadas. Cuando las lesiones cutáneas sean persistentes por más de 24 horas, dolorosas o presenten púrpura residual, se recomienda la realización de una biopsia cutánea para descartar urticaria vasculítica.

### 2.2.3. Optimización del tratamiento

El ámbito hospitalario constituye el espacio adecuado para ajustar el tratamiento cuando las medidas de Atención Primaria no han sido suficientes.

- **Educación estructurada del paciente:** En este nivel se profundiza en la explicación de la enfermedad, se abordan los miedos frecuentes (p. ej., angioedema), se revisan hábitos de vida.
- **Primera línea:** escalada de antihistamínicos H1: El especialista debe confirmar que el paciente ha recibido un tratamiento adecuado y continuado, y en caso de mal control, aumentar la dosis del antihistamínico hasta cuatro veces la estándar, supervisando tolerancia y eficacia (Tabla 4). En la urticaria crónica espontánea (UCE) no existen, para la mayoría de los antihistamínicos H1 de segunda generación, ensayos clínicos fase III específicamente diseñados para comparar de forma directa la dosis estándar frente a la escalada hasta cuatro veces dicha dosis. En consecuencia, el respaldo científico de esta estrategia terapéutica no procede de estudios pivotales clásicos, sino de un conjunto de fuentes complementarias de evidencia. Estas incluyen ensayos clínicos de pequeño tamaño o análisis *post hoc*, estudios observacionales y datos de vida real, así como trabajos realizados en poblaciones con urticaria crónica que incluyen tanto UCE como urticarias inducibles. A ello se suman los consensos de expertos y las recomendaciones de guías internacionales, que fundamentan la escalada de dosis en el comportamiento global del grupo farmacológico de los antihistamínicos H1 de segunda generación, más que en evidencias homogéneas para cada molécula individual.
- **Uso restringido de corticoides sistémicos:** Pueden emplearse durante periodos muy cortos (5–10 días) exclusivamente en exacerbaciones intensas. Su utilización crónica o repetitiva no debe considerarse una opción terapéutica válida.

### 2.2.4. Seguimiento

El seguimiento debe ser periódico y orientado a evaluar de forma estructurada la respuesta clínica. En la práctica clínica, especialmente en fases iniciales o tras ajustes terapéuticos, pueden programarse revisiones de seguimiento de forma habitual cada 4–8 semanas, un intervalo que permite valorar cambios clínicos. Se recomienda incorporar de manera rutinaria el UAS7 y el UCT

**Tabla 4.** Evidencia para escalada hasta cuatro veces la dosis estándar en UCE (adultos)

FÁRMACO	EVIDENCIA PARA 4× EN UCE	NIVEL DE EVIDENCIA	COMENTARIO CLÍNICO
<b>Levocetirizina</b>	Sí	Alta	Datos en UCE con eficacia y seguridad hasta 20 mg/día
<b>Bilastina</b>	Sí (con matices)	Moderada	Evidencia en UCE apoya el up-dosing; parte de los datos a 80 mg procede de estudios que incluyen urticarias inducibles
<b>Cetirizina</b>	Sí (hasta 4×, con limitaciones)	Moderada	Evidencia clara para escalada progresiva; datos específicos para 40 mg en UCE menos robustos que para otros antihistamínicos
<b>Fexofenadina</b>	Parcial	Moderada	Amplia experiencia clínica; evidencia más consistente para dosis de hasta 3×, con datos limitados específicamente para 4× en UCE
<b>Desloratadina</b>	Parcial	Baja–Moderada	Datos en UCE limitados; la mayoría de la evidencia de up-dosing procede de urticarias inducibles o estudios no específicamente diseñados para UCE
<b>Rupatadina</b>	No (para 4×)	Baja	Evidencia sólida para 20 mg/día; estudios con 40 mg realizados principalmente en urticarias inducibles
<b>Loratadina</b>	No	Baja	Evidencia específica para escalada hasta 4× en UCE muy limitada; escaso respaldo en estudios controlados

**Nota:** El aumento hasta cuatro veces la dosis estándar en urticaria crónica espontánea es un uso fuera de ficha técnica, recomendado por guías clínicas internacionales. La solidez de la evidencia varía según el fármaco.

En población pediátrica, la extrapolación de estrategias terapéuticas utilizadas en adultos (como el escalonado de dosis) carece de evidencia clínica sólida en niños y debe considerarse, en su caso, de forma individual y como uso fuera de ficha técnica.

en el seguimiento de pacientes con urticaria crónica. En general, un UAS7  $\leq 6$  y un UCT  $\geq 12$  se asocian con un buen control clínico de la enfermedad según la evidencia y las guías actuales. Reducciones sustanciales en el UAS7 respecto al valor basal pueden indicar una respuesta parcial, aunque los umbrales exactos deben interpretarse en el contexto clínico. En este sentido, los criterios basados en una reducción  $\geq 50\%$  del UAS7 para definir respuesta parcial y en una reducción  $< 50\%$  tras un período de 3–6 meses de tratamiento para definir no respuesta son operativos y útiles en la práctica clínica o en investigación, pero no están universalmente estandarizados en las guías publicadas hasta la fecha. La ausencia de una mejoría clínica significativa debe motivar la reevaluación de la estrategia terapéutica.

### ***2.2.5 Criterios de derivación a Unidad de urticaria crónica espontánea de difícil control***

La derivación debe plantearse cuando el paciente presenta un cuadro refractario o complejo que exige terapias avanzadas y un seguimiento intensivo. Los principales criterios son:

- Falta de control a pesar de dosis altas de antihistamínicos H1 ( $\times 4$ ) incluso pauta corta de corticoterapia oral, confirmando adherencia y ausencia de factores agravantes
- Necesidad de terapias biológicas avanzadas y seguimiento estrecho.
- Recaídas frecuentes, angioedema recurrente o complicaciones relacionadas con el tratamiento.
- Diagnóstico incierto o sospecha de enfermedades autoinmunes o sistémicas asociadas.
- Impacto grave en calidad de vida, con puntajes bajos de UCT o alteraciones significativas en cuestionarios de calidad de vida.

## **2.3. Unidad de urticaria crónica espontánea de difícil control**

La **Unidad de Urticaria Crónica Espontánea (UCE) de difícil control** constituye el nivel asistencial de mayor complejidad dentro del circuito de atención de esta enfermedad. Su desarrollo responde a la necesidad de ofrecer una atención especializada a un subgrupo de pacientes particularmente vulnerable: aquellos cuya enfermedad persiste a pesar de un tratamiento correctamente optimizado y que

requieren una evaluación exhaustiva, el acceso a terapias avanzadas y una monitorización estrecha y continuada.

Este entorno especializado integra recursos diagnósticos de alta resolución, profesionales con experiencia específica en UCE y una coordinación multidisciplinar estructurada, con el objetivo de garantizar la continuidad asistencial, la seguridad terapéutica y la toma de decisiones basada en criterios clínicos objetivos. A diferencia de las consultas hospitalarias generales, estas unidades no solo concentran el manejo de pacientes refractarios, sino que también centralizan procedimientos altamente especializados, como el acceso a terapias emergentes, la participación en ensayos clínicos y la aplicación de protocolos sistematizados de monitorización y farmacovigilancia.

### **2.3.1 Objetivos**

Los objetivos de la Unidad de UCE de difícil control se orientan tanto a la confirmación diagnóstica como al tratamiento integral, personalizado y longitudinal del paciente:

#### **1. Confirmación definitiva del diagnóstico y exclusión de causas secundarias infrecuentes.**

Aunque la mayoría de los pacientes son derivados con un diagnóstico clínico previo de UCE, en este nivel se revisan y corroboran de forma sistemática todos los elementos diagnósticos. Se evalúa críticamente el curso evolutivo de la enfermedad, la adecuación y adherencia a los tratamientos previos y se descartan entidades menos frecuentes, como la urticaria vasculítica, la mastocitosis cutánea o los síndromes autoinflamatorios, especialmente en pacientes pediátricos o con presentaciones clínicas atípicas.

#### **2. Caracterización avanzada de la enfermedad.**

Los avances en la inmunopatogenia de la urticaria crónica espontánea (UCE) han impulsado modelos de subtipado basados en mecanismos autoinmunes. No obstante, la evidencia reciente sugiere que estos mecanismos no son mutuamente excluyentes: puede existir solapamiento entre fenómenos autoalérgicos (mediados por IgE) y autoinmunidad tipo IIb (mediada por IgG funcional), y en una proporción de pacientes no es posible asignar un endotipo de forma consistente con las herramientas disponibles.

En este marco, se han descrito dos patrones mecanísticos con interés principalmente investigador: (i) un perfil “autoalérgico” asociado a autoanticuerpos IgE frente a autoantígenos; y (ii) un perfil tipo IIb asociado a autoanticuerpos IgG funcionales frente a FcεRI y/o IgE, con rasgos como IgE total baja, eosinopenia y mayor inflamación sistémica. Estos patrones pueden correlacionarse con diferencias tendenciales en la respuesta a terapias (p. ej., variabilidad en la respuesta a omalizumab y posible mejor respuesta relativa a ciclosporina en subgrupos), aunque con heterogeneidad interindividual. Se han propuesto biomarcadores para orientar esta estratificación (p. ej., IgE total baja, ASST/BAT, dímero-D o PCR), pero **no están estandarizados** ni se recomiendan de forma sistemática en la práctica clínica rutinaria. En conjunto, esta aproximación puede ayudar a interpretar la heterogeneidad de la UCE, si bien su aplicación clínica sigue siendo limitada y constituye un área activa de investigación.

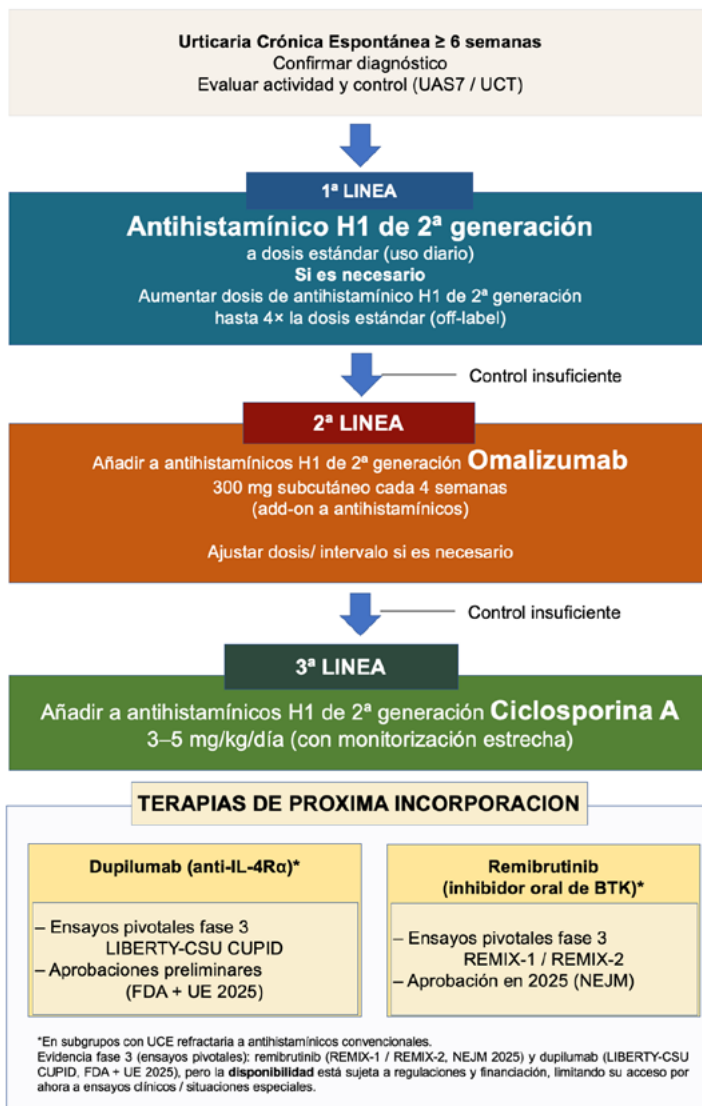
### 3. Escalada terapéutica avanzada.

La escalada terapéutica avanzada constituye uno de los ejes fundamentales de la Unidad de Urticaria Crónica Espontánea de difícil control y está indicada en pacientes que persisten sintomáticos a pesar de un tratamiento optimizado con antihistamínicos H1 de segunda generación a dosis cuádruples. En este nivel asistencial se concentran las opciones terapéuticas de **segunda y tercera línea**, cuya indicación requiere una evaluación experta, una selección cuidadosa del paciente y una monitorización estrecha de la eficacia y la seguridad (Figura 6)

### 4. Acceso a terapias de próxima incorporación.

Fármacos como **dupilumab o remibrutinib** representan opciones terapéuticas emergentes en pacientes con urticaria crónica espontánea refractaria a los tratamientos convencionales. En el momento actual, su utilización puede estar condicionada por aspectos regulatorios y de financiación, lo que restringe su acceso a contextos específicos como ensayos clínicos o programas de uso en situaciones especiales. No obstante, la evidencia científica disponible respalda su eficacia y seguridad en pacientes con UCE, y es previsible que, en un futuro próximo, estos fármacos se incorporen de forma progresiva al manejo habitual de la enfermedad, de acuerdo con las indicaciones finalmente aprobadas por las agencias reguladoras y los criterios de financiación establecidos.

**Figura 6.** Algoritmo de escalada terapéutica en urticaria crónica espontánea. Adaptada de ZUBERBIER, T., ABDUL LATIFF, A.H., ABUZAKOUK, M., et al. (2022). «The international EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria», *Allergy* 77(3), pp. 734–766



### 5. Coordinación multidisciplinar

La unidad debe trabajar en estrecha colaboración con otras especialidades, como Dermatología, Farmacia Hospitalaria o Psicología Clínica, para el manejo de comorbilidades, la optimización farmacológica y la atención del impacto emocional, que puede ser considerable en pacientes con enfermedad persistente y de difícil control.

### 6. Seguimiento intensivo y planificación individualizada

Cada paciente cuenta con un plan de seguimiento adaptado a la evolución de su enfermedad, que incluye la monitorización sistemática de la actividad (UAS7), el control global (UCT), la calidad de vida (DLQI, CU-Q2oL), la tolerancia a los tratamientos y la aparición y manejo de efectos adversos.

El objetivo final es alcanzar y mantener el control sostenido de la enfermedad y, una vez logrado, plantear estrategias de desescalada terapéutica y eventual retorno a niveles asistenciales inferiores para el seguimiento.

#### 2.3.2. Manejo diagnóstico del paciente

En este nivel, el diagnóstico deja de ser solo una confirmación y se convierte en un proceso de alta precisión, orientado a comprender por qué el paciente no ha respondido a tratamientos previos.

Se realiza una **evaluación integral** del paciente. El equipo revisa la evolución completa de la enfermedad, el historial de terapias previas, la adherencia, los posibles errores terapéuticos o diagnósticos y la presencia de factores agravantes no identificados previamente (como fármacos, infecciones subclínicas o coexistencia de urticarias inducibles).

**Estudios avanzados** La unidad puede realizar:

- Determinaciones inmunológicas ampliadas.
- Evaluación del subfenotipo autoinmune (IgE baja, eosinopenia, BAT o ASST en contextos específicos).
- Pruebas de inflamación (D-dímero, PCR, triptasa).
- Biopsia cutánea cuando exista sospecha de urticaria vasculítica o lesiones atípicas..

**Monitorización de efectos adversos:** La seguridad de los tratamientos empleados en la urticaria crónica espontánea (UCE) constituye un pilar esencial del

manejo clínico. La evaluación sistemática de los posibles efectos adversos, la monitorización periódica y la educación del paciente son fundamentales para garantizar un uso seguro y eficaz de las terapias tanto convencionales como biológicas (Tabla 5)

### 2.3.3 Tratamiento avanzado

La Unidad de Dificil Control es el espacio donde se implementan las terapias más complejas y personalizadas.

El **omalizumab** es el tratamiento biológico de referencia y representa la **segunda línea terapéutica** en la UCE. Su eficacia y perfil de seguridad han sido ampliamente demostrados en ensayos clínicos controlados y en estudios de vida real, lo que ha consolidado su papel central en el manejo de la enfermedad refractaria. Se administra habitualmente a una dosis de 300 mg cada 4 semanas; no obstante, en pacientes con respuesta parcial o insuficiente, puede considerarse la **optimización de la pauta**, ya sea mediante el incremento de la dosis hasta 600 mg o la reducción del intervalo de administración a cada 2 semanas. Estas estrategias, respaldadas por estudios observacionales y consensos de expertos, deben individualizarse y evaluarse periódicamente en función de la respuesta clínica y la tolerancia.

En aquellos pacientes que no alcanzan un control adecuado con omalizumab, la **ciclosporina A** constituye la principal alternativa inmunosupresora y se considera la opción de **tercera línea**. Su uso se fundamenta en su capacidad para inhibir la activación de linfocitos T y la liberación de mediadores proinflamatorios, con evidencia de eficacia en subgrupos de pacientes con UCE refractaria, especialmente en aquellos con perfiles autoinmunes tipo IIb. No obstante, su empleo está condicionado por su perfil de seguridad, lo que obliga a una selección cuidadosa del paciente y a una monitorización estricta de la función renal, la tensión arterial y las posibles interacciones farmacológicas. Habitualmente se utiliza a dosis de 2–3 mg/kg/día durante períodos limitados, ajustando la duración del tratamiento en función de la respuesta y la tolerancia.

La escalada terapéutica avanzada debe entenderse como un proceso dinámico y reversible, orientado no solo a alcanzar el control clínico, sino también a mantenerlo con la mínima carga terapéutica posible. Por ello, una vez lograda una respuesta sostenida, resulta fundamental reevaluar periódicamente la necesidad de continuar, optimizar o desescalar el tratamiento, siempre dentro de un marco de seguimiento especializado.

URTICARIA CRÓNICA ESPONTÁNEA DE DIFÍCIL CONTROL:  
DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

**Tabla 5.** Monitorización de la seguridad de los tratamientos empleados en UCE

FÁRMACO	EFFECTOS ADVERSOS FRECUENTES	EFFECTOS ADVERSOS GRAVES / PRECAUCIONES	MONITORIZACIÓN DE SEGURIDAD
<b>Antihistamínicos H1 2ª gen.</b>	Somnolencia Sequedad de boca	Arritmias (muy raras) Precaución en insuf. Hepática	Monitorización clínica Revisar interacciones
<b>Omalizumab</b>	Reacciones locales Cefalea	Anafilaxia (<0,2%) Riesgo infecciones helmínticas	Observación tras primeras dosis Reevaluar cada 4–8 sem
<b>Ciclosporina A</b>	HTA hipertricosis Hiperplasia gingival Temblor	Nefrotoxicidad Dislipemia Diabetes Riesgo infecciones	TA + creatinina cada 2–4 sem Perfil lipídico/glucemia cada 2–3 meses
<b>Remibrutinib</b>	Cefalea Infecciones respiratorias altas Petequias	Precaución en pacientes con riesgo de sangrado	Monitorización clínica
<b>Dupilumab</b>	Reacciones en lugar de inyección Conjuntivitis Cefalea	Eosinofilia significativa Helmintiasis	Monitorización clínica Hemograma si eosinofilia Vigilancia ocular

### 2.3.4 Seguimiento

El seguimiento en la unidad es meticuloso, estructurado y orientado a la toma de decisiones terapéuticas complejas.

Las visitas se programan cada 4–8 semanas durante la fase inicial y cada 3–6 meses una vez alcanzada la estabilidad. En ellas se revisa:

- Actividad urticarial mediante UAS7.
- Control global mediante UCT.
- Calidad de vida (DLQI, CU-Q2oL).
- Tolerancia y efectos adversos de las terapias.

Este enfoque permite una detección precoz de recaídas y la implementación rápida de ajustes.

Una vez logrado un control sostenido, el equipo valora un plan individualizado de desescalada terapéutica, se valora reducir dosis, espaciar Omalizumab o retirar ciclosporina progresivamente.

La decisión de suspender un tratamiento biológico debe individualizarse, en función del grado de control alcanzado y de la estabilidad de la respuesta:

- **Omalizumab:** tras un período de  $\geq 6$ –12 meses de control completo, puede plantearse la retirada progresiva. Ante una recaída, se recomienda reiniciar el esquema previamente eficaz. Una estrategia propuesta consiste en comenzar con 300 mg cada 4 semanas, reduciendo progresivamente la dosis o espaciando los intervalos cada 3 meses si el control se mantiene: 150 mg cada 4 semanas o 300 mg cada 6 semanas, y posteriormente 150 mg cada 6–8 semanas hasta la suspensión completa en ausencia de síntomas.
- **Dupilumab:** en los ensayos clínicos se ha mantenido hasta 52 semanas. En la práctica clínica, se sugiere prolongar el tratamiento durante al menos 6 meses tras alcanzar el control completo, antes de valorar la retirada.
- **Remibrutinib:** aún se encuentra en fase de investigación por lo que no hay determinado un periodo mínimo en el que considerar la retirada del tratamiento.

En caso de recaída tras la retirada del tratamiento, la estrategia más eficaz consiste en reiniciar el último fármaco que resultó efectivo.

En los pacientes que previamente habían respondido a omalizumab, la reintroducción suele ser eficaz en la mayoría de los casos. Sin embargo, cuando se producen recaídas repetidas o refractariedad secundaria, debe considerarse el cambio de diana terapéutica.

Cuando el paciente se estabiliza, el seguimiento puede volver al primer nivel asistencial, siempre con pautas claras para detectar una recaída y volver a la unidad sin demoras.

### 3. Conclusiones

La Urticaria Crónica Espontánea de difícil control requiere un manejo organizado por niveles asistenciales para garantizar un diagnóstico adecuado y un

tratamiento eficaz. Atención Primaria cumple un papel esencial al identificar la cronicidad de los síntomas, iniciar el tratamiento antihistamínico y reconocer tempranamente los casos que no evolucionan favorablemente. La consulta hospitalaria de Alergología profundiza en el diagnóstico, optimiza el tratamiento y utiliza herramientas objetivas para evaluar la actividad y el control de la enfermedad.

La Unidad de Urticaria Crónica de Dificil Control concentra el abordaje más especializado: confirma diagnósticos complejos, aplica terapias biológicas e inmunomoduladoras y realiza un seguimiento estrecho con apoyo multidisciplinario. Gracias a esta estructura escalonada, se mejora el control clínico, se reduce la variabilidad asistencial y se favorece un manejo más seguro y personalizado. Este modelo garantiza que cada paciente sea atendido en el nivel asistencial más adecuado según la gravedad y refractariedad de su enfermedad, optimizando recursos y mejorando su calidad de vida.

#### 4. Bibliografía recomendada

- 1) ASERO, R., MARZANO, A.V., FERRUCCI, S., et al. (2017). «Plasma D-dimer levels and clinical response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria», *International Archives of Allergy and Immunology* 172(1), pp. 40–44.
- 2) BAIARDINI, I., GIARDINI, A., PASQUALI, M., et al. (2003). «Quality of life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy», *Allergy* 58(7), pp. 621–623.
- 3) CHURCH, M.K., KOLKHIR, P., METZ, M., MAURER, M. (2020). «The role and relevance of H1-antihistamines in the treatment of chronic spontaneous urticaria», *Clinical and Translational Allergy* 10, pp. 8.
- 4) CONFINO-COHEN, R., CHODICK, G., SHALEV, V., et al. (2012). «Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study», *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 129(5), pp. 1307–1313.
- 5) FERRER, M., BARTRA, J., GIMÉNEZ-ARNAU, A., et al. (2015). «Management of urticaria: not too complicated, not too simple», *Clinical and Experimental Allergy* 45(4), pp. 731–743.

- 6) GARCÍA-DÍEZ, I., CURTO-BARREDO, L., WELLER, K., et al. (2015). «Cross-cultural adaptation of the Urticaria Control Test from German to Castilian Spanish», *Actas Dermo-Sifiliográficas* 106(9), pp. 746–752.
- 7) GHAZANFAR, M.N., SØRENSEN, J.A., ZHANG, D., et al. (2023). «Occurrence and risk factors of mental disorders in patients with chronic urticaria», *World Allergy Organization Journal* 16(11), pp. 100835.
- 8) GHAZANFAR, M.N., THOMSEN, S.F. (2015). «Successful and safe treatment of chronic spontaneous urticaria with omalizumab in a woman during two consecutive pregnancies», *Case Reports in Medicine* 2015, pp. 368053.
- 9) — (2019). «Self-administration of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria», *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 33(1), pp. 186–187.
- 10) GUILLÉN-AGUINAGA, S., JÁUREGUI PRESA, I., AGUINAGA-ONTOSO, E., GUILLÉN-GRIMA, F., FERRER, M. (2016). «Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis», *British Journal of Dermatology* 175(6), pp. 1153–1165.
- 11) KEUMALA BUDIANTI, W., MAHRI, S., ALMIRA, D. (2023). «The role of adjuvant therapy in the management of chronic urticaria», *Actas Dermo-Sifiliográficas* 114(6), pp. 523–530.
- 12) KIM, H.L., LEIGH, R., BECKER, A. (2010). «Omalizumab: practical considerations regarding the risk of anaphylaxis», *Allergy, Asthma and Clinical Immunology* 6(1), pp. 32.
- 13) KOLKHIR, P., BONNEKOH, H., METZ, M., MAURER, M. (2024). «Chronic spontaneous urticaria: a review», *Journal of the American Medical Association* 332(17), pp. 1464–1477.
- 14) KOLKHIR, P., METZ, M., ALTRICHTER, S., MAURER, M. (2017). «Comorbidity of autoimmune thyroid diseases and chronic spontaneous urticaria: a systematic review», *Allergy* 72(10), pp. 1440–1460.
- 15) LACOUR, J.P., KHEMIS, A., GIORDANO-LABADIE, F., et al. (2018). «The burden of chronic spontaneous urticaria in France (ASSURE-CSU)», *European Journal of Dermatology* 28(6), pp. 795–802.
- 16) MAURER, M., ABUZAKOUK, M., BÉRARD, F., et al. (2017). «The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: real-world evidence from ASSURE-CSU», *Allergy* 72(12), pp. 2005–2016.

- 17) MAURER, M., CASALE, T.B., SAINI, S.S., et al. (2024). «Dupilumab in patients with chronic spontaneous urticaria (LIBERTY-CSU CUPID): two randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials», *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 154(1), pp. 184–194.
- 18) MAURER, M., MAGERL, M., METZ, M., ZUBERBIER, T. (2013). «Revisions to the international guidelines on the diagnosis and therapy of chronic urticaria», *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 11(10), pp. 971–977.
- 19) MAURER, M., WELLER, K., BINDSLEV-JENSEN, C., et al. (2011). «Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria: a GA<sup>2</sup>LEN task force report», *Allergy* 66(3), pp. 317–330.
- 20) METZ, M., GIMÉNEZ-ARNAU, A., HIDE, M., et al. (2025). «Remibrutinib in chronic spontaneous urticaria», *New England Journal of Medicine* 392(10), pp. 984–994.
- 21) MULLOL, J., BOUSQUET, J., BACHERT, C., et al. (2008). «Rupatadine in allergic rhinitis and chronic urticaria», *Allergy* 63(supl. 87), pp. 5–28.
- 22) PATRUNO, C., GUARNERI, F., NETTIS, E., et al. (2024). «Safety of omalizumab in chronic urticaria during pregnancy: a real-life study», *Clinical and Experimental Dermatology* 49(4), pp. 344–347.
- 23) SÁNCHEZ, J., ÁLVAREZ, L., LARCO, J.I., et al. (2025). «Cost-of-illness analysis of chronic urticaria in five Latin American countries», *Clinical and Translational Allergy* 15(1), pp. e70016.
- 24) SÁNCHEZ-BORGES, M., ASERO, R., ANSOTEGUI, I.J., et al. (2012). «Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective», *World Allergy Organization Journal* 5(11), pp. 125–147.
- 25) SCHAEFER, C., PETERS, P.W.J., MILLER, R.K. (eds.) (2014). *Drugs during pregnancy and lactation*, 3ª ed., Amsterdam: Elsevier.
- 26) SCHMETZER, O., LAKIN, E., TOPAL, F.A., et al. (2018). «IL-24 is a common IgE autoantigen in patients with chronic spontaneous urticaria», *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 142(3), pp. 876–882.
- 27) TÜRK, M., BERNSTEIN, J.A., KAPLAN, A., et al. (2025). «Transitioning from omalizumab to dupilumab in refractory chronic spontaneous urticaria: a real-world study», *World Allergy Organization Journal* 18(5), pp. 100987.
- 28) WEDI, B. (2025). «Biologic and small molecule therapies in chronic spontaneous urticaria: an update», *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 25(5), pp. 418–425.

- 29) WELLER, K., DONOSO, T., MAGERL, M., et al. (2020). «Validation of the Angioedema Control Test (AECT): a patient-reported outcome instrument for assessing angioedema control», *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 8(6), pp. 2050–2057.
- 30) WELLER, K., GROFFIK, A., CHURCH, M.K., et al. (2014). «Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control», *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 133(5), pp. 1365–1372.
- 31) ZHAO, Z.T., JI, C.M., YU, W.J., et al. (2016). «Omalizumab for chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis of randomized clinical trials», *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 137, pp. 1742–1750.
- 32) ZUBERBIER, T., ABDUL LATIFF, A.H., ABUZAKOUK, M., et al. (2022). «The international EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria», *Allergy* 77(3), pp. 734–766.
- 33) ZUBERBIER, T., ABERER, W., ASERO, R., et al. (2014). «The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria: the 2013 revision», *Allergy* 69(7), pp. 868–887.

## CAPÍTULO 4

# MASTOCITOSIS: CLAVES DIAGNÓSTICAS Y TERAPÉUTICAS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

DAVID GONZÁLEZ DE OLANO

*FEA Alergología Hospital Ramón y Cajal. Madrid*

## Resumen

La mastocitosis engloba un conjunto heterogéneo de enfermedades caracterizadas por la activación clonal de los mastocitos, habitualmente asociada a mutaciones activadoras del gen *KIT*. Estas células desempeñan un papel central en la inflamación y son las principales responsables de las manifestaciones alérgicas graves, incluida la anafilaxia. Desde el punto de vista clínico, la enfermedad presenta un comportamiento distinto en la edad pediátrica y en la adulta, siendo esta última la que con mayor frecuencia asocia afectación sistémica. Las manifestaciones clínicas derivan tanto de la liberación aguda o crónica de mediadores mastocitarios como de la infiltración tisular, destacando la anafilaxia, los síntomas gastrointestinales, cutáneos y la osteoporosis. El diagnóstico se basa en criterios bien establecidos por la OMS y puede apoyarse en herramientas de cribado como el sistema de puntuación de la Red Española de Mastocitosis (REMA), especialmente útil en pacientes con anafilaxia sin lesiones cutáneas. La determinación seriada de triptasa sérica resulta fundamental ante episodios de anafilaxia. El tratamiento de las formas no avanzadas se centra en el control sintomático, la evitación de desencadenantes y la educación del paciente, siendo imprescindible la prescripción de adrenalina autoinyectable y la derivación a unidades especializadas para el manejo a largo plazo.

## Palabras clave (Vancouver)

Mastocitosis, mastocitos, anafilaxia, triptasa, diagnóstico, atención primaria.

## Abstract

*Mastocytosis comprises a heterogeneous group of disorders characterized by clonal mast cell activation, most commonly associated with activating mutations of the KIT gene. Mast cells play a pivotal role in inflammation and are the main effector cells in severe allergic reactions, including anaphylaxis. Clinically, mastocytosis shows distinct presentations in pediatric and adult populations, with systemic involvement being more frequent in adults. Clinical manifestations arise from acute or chronic mediator release as well as tissue infiltration, with anaphylaxis, gastrointestinal symptoms, cutaneous involvement, and osteoporosis being particularly relevant. Diagnosis relies on well-defined World Health Organization criteria and may be supported by screening tools such as the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) score, especially in patients presenting with anaphylaxis without skin lesions. Serial serum tryptase measurement is essential in the evaluation of anaphylactic episodes. Management of non-advanced forms focuses on symptom control, trigger avoidance, and patient education, with mandatory prescription of self-injectable epinephrine and referral to specialized centers for long-term care.*

## Keywords (Vancouver)

*Mastocytosis, mast cells, anaphylaxis, tryptase, diagnosis, primary care.*

## 1. Introducción



Los mastocitos (MC) son células hematopoyéticas del sistema inmune que están distribuidas por todo el organismo. Se encuentran, preferentemente, en el tejido conectivo y son más numerosos en las zonas de posible contacto con antígenos. Desde el punto de vista funcional, desempeñan un papel primordial en la inflamación y son las principales células efectoras en las enfermedades alérgicas, incluyendo la anafilaxia. Los MC pueden ser activados por múltiples desencadenantes y a través de múltiples receptores. La vía de activación más conocida es la que implica al receptor de alta afinidad para la IgE (FcεRI). La mastocitosis es un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por la activación del MC por una mutación de *KIT* que, en ocasiones, conlleva además una proliferación y acumulación anómala de mastocitos en tejidos.

En Atención Primaria y en Urgencias, lo fundamental no es dominar los detalles celulares o moleculares relacionados con la mastocitosis, sino saber cuándo sospechar la enfermedad, cómo actuar ante los episodios agudos de activación mastocitaria y en qué momentos es necesario derivar al paciente a un especialista. Estos serán, precisamente, los aspectos centrales de este capítulo.

## 2. Fisiopatología

Los MC derivan de un precursor hematopoyético CD34+ que se encuentra presente en la médula ósea y en sangre periférica. Dicho precursor expresa diferentes antígenos de superficie y el receptor del factor formador de colonias (stem cell factor –SCF–) c-kit (CD117). Al contrario de lo que sucede en otras células, la expresión del CD117 en la membrana del MC se mantiene en los elementos maduros, mientras que se pierde el CD34. La maduración de los MC se lleva a cabo en órganos extramedulares. El SCF y su receptor, c-kit, localizado en la membrana del MC, desempeñan un papel esencial en la proliferación, diferenciación y activación de estas células. La unión del SCF a c-kit es, además, un mecanismo clave para evitar la apoptosis mastocitaria. Aunque el diagnóstico de la mastocitosis se establece mediante criterios bien definidos —que se abordarán más adelante—, la patogénesis de la enfermedad se fundamenta en dos hallazgos principales:

**Tabla 1.** Diferentes tipos de lesiones cutáneas de la mastocitosis y sus principales características

	Maculopapular		Mastocitoma	Mastocitosis cutánea difusa
	Monomórfica	Polimórfica		
<b>Edad de presentación</b>	Frecuente en niños. Frecuente en adultos.	Frecuente en niños. Excepcional en adultos.	Frecuente en niños. Excepcional en adultos.	Raro en niños. Excepcional en adultos <sup>a</sup> .
<b>Características principales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lesiones planas, marrones o rojas.</li> <li>Tamaño pequeño (0,1-0,2 cm), homogéneas.</li> <li>Centrales y simétricas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lesiones planas, marrones o rojas.</li> <li>De gran tamaño, heterogéneas.</li> <li>Distribución asimétrica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nódulos aislados o escasos de color marrón, rojo o amarillo.</li> <li>Tamaño variable: 1-10 cm.</li> <li>Bien delimitados.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eritrodermia.</li> <li>Engrosamiento generalizado de la piel sin lesiones cutáneas individuales.</li> <li>Dermografismo intenso.</li> <li>Aumento de los pliegues.</li> <li>Aparición de piel de naranja.</li> <li>Ampollas extensas y espontáneas.</li> </ul>
<b>Superficie corporal afectada</b>	Variable (>3 lesiones)	Variable (>3 lesiones)	1-3 lesiones	Generalizada
<b>Imagen</b>				

<sup>a</sup>Aparición pediátrica en prácticamente todos los casos.

- La presencia de una mutación somática activadora en la molécula de *KIT* (la más característica es la Asp816Val –D816V–), y/o
- La existencia de un inmunofenotipo aberrante (expresión de CD25 y/o CD2 y/o CD30) por los mastocitos.

### 3. Manifestaciones clínicas

La mastocitosis puede aparecer en dos períodos de la vida, teniendo diferentes formas de presentación clínica, evolución y pronóstico en cada una de ellas:

- **Edad pediátrica:** suele debutar en los primeros años de vida, sobre todo en los primeros seis meses, y se caracteriza por la aparición de lesiones cutáneas (tabla 1). La afectación sistémica es rara y el pronóstico suele ser benigno, con tendencia a la remisión en la adolescencia.
- **En adultos,** por el contrario, la presencia de lesiones cutáneas implica casi siempre una afectación sistémica, siendo la forma más habitual la mastocitosis sistémica indolente. Muchos pacientes presentan también variantes sin lesiones cutáneas, siendo la presencia de anafilaxia el hecho que hace sospechar una patología subyacente.

Existen tres tipos de manifestaciones clínicas: i) las que se producen como consecuencia de la liberación aguda de mediadores mastocitarios; ii) las secundarias a la liberación crónica de los mismos, y iii) las debidas a la infiltración tisular.

Dentro de la clínica de liberación aguda de mediadores, es importante destacar que los síntomas pueden ser muy heterogéneos (tabla 2): mientras unos pacientes sufren episodios de anafilaxia recurrente, otros solo tienen síntomas puntuales (prurito, rubefacción o flushing, dolor abdominal, diarrea, etc.) o únicamente relacionados con desencadenantes específicos. Además, no existe una relación entre la «carga mastocitaria» y la gravedad o frecuencia de los síntomas, lo que implica que formas más avanzadas de enfermedad no tienen por qué presentar mayor sintomatología cardinal de activación o más episodios de anafilaxia, ni viceversa. Aunque la prevalencia de la enfermedad alérgica —asma y/o rinoconjuntivitis— en el paciente con mastocitosis sistémica (MS) no parece ser diferente a la del resto de la población, en los pacientes con MS la prevalencia de anafilaxia es mucho más elevada que en la población general (entre el 22 % y el 49 %, según

**Tabla 2.** Principales mediadores liberados por el mastocito y síntomas asociados

Mediador	Características clínicas
Histamina	Cefalea, hipotensión, prurito, urticaria, angioedema, diarrea, anafilaxia.
Triptasa	Diátesis hemorrágica <sup>a</sup> , inflamación.
Quimasa <sup>b</sup>	Arritmias cardíacas, infarto agudo de miocardio, hipertensión.
Proteoglicanos (heparina)	Diátesis hemorrágica.
Factor agregación plaquetaria (PAF)	Dolor abdominal, dolor cólico, edema pulmonar, urticaria, broncoconstricción, hipotensión, arritmias cardíacas, anafilaxia.
Prostaglandinas D2	Rubefacción ( <i>flushing</i> ), secreción moco, broncoconstricción, inestabilidad vascular, dolor de cabeza, síntomas neuropsiquiátricos (poca concentración, pérdida memoria), náuseas, dolor abdominal.
Cisteinil leucotrienos (LTC4, LTD4, LTE4)	Secreción de moco, broncoconstricción, inestabilidad vascular.
Citoquinas (IL-1b, IL-6, TNF-a) y quimioquinas	Síntomas constitucionales (astenia, mialgias), inflamación, osteoporosis.
Renina	Arritmias cardíacas, infarto agudo miocardio.

IL, interleucina; LTC4, leucotrieno C4; LTD4, leucotrieno D4; LTE4, leucotrieno E4; TNF, factor de necrosis tumoral.

<sup>a</sup>La triptasa provoca fibrinólisis.

<sup>b</sup>La quimasa induce la síntesis de angiotensina II.

las series), y las picaduras de insecto suponen la primera causa conocida de anafilaxia, después de la idiopática.

Dentro de los signos asociados a la liberación crónica de mediadores del MC, la osteoporosis es una complicación frecuente de las mastocitosis sistémicas, que ocurre en alrededor del 20 % de los pacientes y puede ser la forma de presentación de la enfermedad en algunos casos.

**Tabla 3.** Criterios diagnósticos de la mastocitosis

<b>Mayor</b>	1. Presencia de agregados de mastocitos (>15) en la biopsia de médula ósea o en otros tejidos.
<b>Menores</b>	1. Presencia de mutación del c-kit en los mastocitos de médula ósea u otro tejido (diferente a la piel).
	2. Expresión de los antígenos CD25, CD2 y/o CD30 por citometría de flujo.
	3. >25% mastocitos con morfología anormal en la extensión de médula ósea.
	4. Triptasa sérica >20 ng/mL.
Una mastocitosis se considera sistémica si se cumple <b>1 criterio mayor y 1 menor o 3 criterios menores</b>	

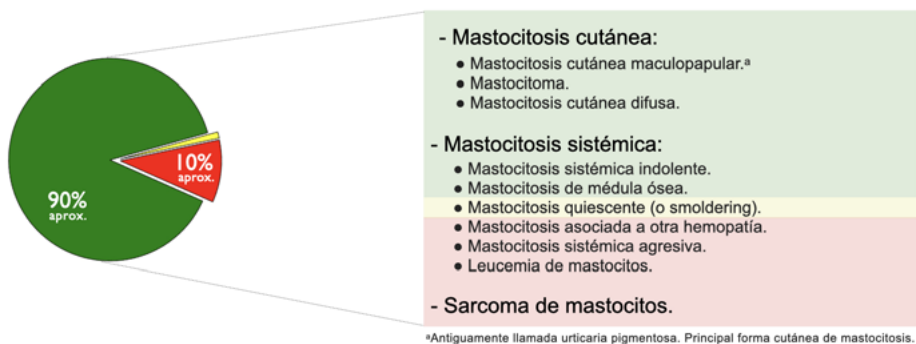
La piel es el órgano más frecuentemente afectado por la infiltración mastocitaria. De hecho, las lesiones cutáneas características corresponden a acúmulos de mastocitos en la dermis. En las formas más avanzadas de la enfermedad, la infiltración puede extenderse a órganos internos, siendo el hígado y el bazo los más habitualmente comprometidos.

## 4. Diagnóstico y herramientas de cribado

### 4.1. Diagnóstico

La mastocitosis tiene unos criterios diagnósticos bien definidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS), recogidos en la tabla 3. Asimismo, se han descrito distintos subtipos de la enfermedad. Aunque se trata de un proceso de naturaleza tumoral debido a una mutación celular, aproximadamente el 90 % de los casos corresponden a formas benignas, sin tendencia a progresar hacia variantes avanzadas o potencialmente letales. La figura 1 resume los diferentes tipos de mastocitosis actualmente reconocidos.

**Figura 1.** Diferentes tipos de mastocitosis actualmente reconocidos



## 4.2. Herramientas de cribado

En un paciente con sospecha de mastocitosis y lesiones cutáneas, la primera aproximación diagnóstica debe ser la realización de una biopsia de piel. Cuando la sospecha se plantea en ausencia de lesiones cutáneas, el proceso diagnóstico se vuelve más complejo y costoso, ya que la confirmación definitiva de mastocitosis requiere, en la mayoría de los casos, la realización de un estudio de médula ósea. Sin embargo, estudios realizados por la Red Española de Mastocitosis (REMA) han demostrado diferencias clínicas significativas entre la anafilaxia asociada a mastocitosis y las anafilaxias no clonales. En las primeras, los síntomas cardiovasculares —mareo, hipotensión o síncope— son mucho más frecuentes como forma de presentación, mientras que los síntomas y signos cutáneos —prurito, urticaria y angioedema— aparecen con menor frecuencia. A partir de estas observaciones, entre otros datos, la REMA desarrolló un sistema de puntuación capaz de predecir la clonalidad (es decir, la probabilidad de que un paciente con anafilaxia sin lesiones cutáneas padezca una mastocitosis) con alta sensibilidad y especificidad (tabla 4). Una puntuación  $\geq 2$  sugiere la presencia de enfermedad clonal, mientras que una puntuación  $< 2$  orienta hacia un origen no clonal. Este sistema, aplicable en cualquier consulta y con un coste mínimo, permite establecer una sospecha fundamentada de mastocitosis y evita estudios de médula ósea innecesarios.

**Tabla 4.** Sistema de puntuación (score) de la REMA para predecir clonalidad

Variable	Puntuación
<b>Género</b>	
Hombre	+1
Mujer	-1
<b>Síntomas clínicos</b>	
Ausencia de urticaria, prurito y/o angioedema	+1
Urticaria, prurito y/o angioedema	-2
Presíncope y/o síncope	+3
<b>Triptasa basal</b>	
<15 ng/mL	-1
>25 ng/mL	+2

**RIESGO CLONALIDAD:  $\geq 2$**

\*Sensibilidad 92% (85-100), especificidad 81% (68-95), valor predictivo positivo 89% (80-97), valor predictivo negativo 87% (75-99), para un intervalo de confianza del 95%

### 4.3. Pruebas complementarias

Más allá de la presencia de lesiones cutáneas sugerentes de mastocitosis, el principal dato clínico que debe alertarnos sobre esta entidad es la aparición de una anafilaxia cuyo diagnóstico puede resultar complejo, ya que no existen signos ni síntomas patognomónicos. Debe sospecharse cuando se presenta un cuadro de inicio agudo (en minutos), rápidamente progresivo, que afecta a piel y/o mucosas y se acompaña de compromiso respiratorio y/o circulatorio. La mayoría de las anafilaxias cursan con manifestaciones cutáneas (> 80 %), de modo que así pueden identificarse más del 75 % de los casos. Sin embargo, existen formas menos típicas —como aquellas sin afectación cutánea, que pueden representar hasta un 20 %— que quedarían fuera de esta definición inicial. Para abarcar estas presentaciones, se han establecido tres criterios diagnósticos capaces de identificar más del 95 % de las anafilaxias (tabla 5).

**Tabla 5.** Criterios clínicos para el diagnóstico de anafilaxia

La anafilaxia es muy probable cuando se cumple uno de los tres criterios siguientes:
<p>1. Inicio agudo de un síndrome que afecta a la piel y/o mucosas (urticaria generalizada, prurito, eritema, “flushing” -rubefacción o sofoco-, edema de labios, úvula o lengua), junto con al menos uno de los siguientes:</p> <p>a. Compromiso respiratorio (disnea, sibilancias, estridor, disminución del PEF, hipoxemia). Disminución de la TA o síntomas asociados de disfunción orgánica (hipotonía, síncope, incontinencia).</p>
<p>2. Aparición rápida de dos o más de los siguientes síntomas tras la exposición a un alérgeno potencial para ese paciente:</p> <p>a. Afectación de piel y/o mucosas. b. Compromiso respiratorio. c. Disminución de la TA o síntomas asociados de disfunción orgánica. d. Síntomas gastrointestinales persistentes (dolor abdominal cólico, vómitos).</p>
<p>3. Disminución de la TA rápida tras la exposición a un alérgeno conocido para ese paciente:</p> <p>a. Lactantes y niños: TA baja o descenso superior al 30% de la TA sistólica. b. Adultos: TA sistólica inferior a 90 mm Hg o descenso superior al 30% sobre la basal.</p>
<p>PEF, pico flujo espiratorio; TA, tensión arterial. *TA sistólica baja en la infancia: menor de 70 mm Hg de 1 mes a 1 año, menor de [70 mm Hg + (2 x edad)] de uno a 10 años, y menor de 90 mm Hg de 11 a 17 años.</p>

Ante la sospecha de anafilaxia, debe solicitarse siempre una determinación de triptasa sérica, ya que, a diferencia de muchos otros mediadores mastocitarios (tabla 1), esta enzima es prácticamente específica del mastocito. Se recomienda obtener una muestra aproximadamente dos horas después del inicio de la reacción —momento en el que suele alcanzarse el pico, incluso aunque el paciente ya haya recibido tratamiento— y una segunda determinación al menos 24 horas después, con el fin de establecer el valor basal. Una elevación de la triptasa en fase aguda respecto de la basal orienta hacia la participación del mastocito en la reacción.

#### 4.4. Diagnóstico diferencial

En la tabla 6 se detallan las principales entidades que deben considerarse en el diagnóstico diferencial de la mastocitosis.

La triptasa basal elevada, como marcador indirecto de una mayor carga mastocitaria, se ha asociado tradicionalmente con la mastocitosis; de hecho, uno de

los criterios menores de la OMS para el diagnóstico de mastocitosis sistémica es una triptasa basal > 20 ng/mL. Sin embargo, conviene recordar que:

- La triptasa basal también puede elevarse en otras situaciones, como la alfa-triptasemia hereditaria —un rasgo genético caracterizado por un mayor número de copias del gen que codifica la triptasa— y la enfermedad renal crónica, entre otras.
- Un valor basal dentro de la normalidad no excluye el diagnóstico de mastocitosis.

## 5. Tratamiento y manejo básico

El tratamiento de las mastocitosis no avanzadas se centra en el control de los síntomas derivados de la liberación de mediadores y en la prevención de crisis, más que en la reducción de la carga mastocitaria. Las medidas de evitación son fundamentales; se recomienda minimizar la exposición a desencadenantes habituales de activación mastocitaria, como calor, estrés intenso, alcohol, fricción cutánea, picaduras de himenópteros, AINE y opioides, entre otros. El tratamiento farmacológico se basa en medicación antimediodora, ajustada a la sintomatología de cada paciente, según las recomendaciones de la tabla 7. Este enfoque multimodal permite un control eficaz de la mayoría de los casos de mastocitosis indolente o limitada.

Tras atender un episodio de anafilaxia en Urgencias o Atención Primaria, es imprescindible garantizar un plan de alta adecuado. Todo paciente debe recibir prescripción de un autoinyector de adrenalina —preferiblemente dos dispositivos— junto con una explicación práctica sobre su uso correcto y las situaciones en las que debe administrarse. Además, se recomienda entregar por escrito un plan de acción ante nuevas reacciones y reforzar las medidas de evitación del desencadenante sospechado. Finalmente, todos los pacientes deben ser derivados a un especialista para un estudio etiológico completo, valoración de riesgo futuro y optimización del tratamiento preventivo.

**Tabla 6.** Principales entidades que deben ser incluidas en el diagnóstico diferencial de la mastocitosis

<b>Diagnóstico diferencial</b>	<b>Pruebas útiles</b>
Rubefacción ( <i>Flushing</i> )	
Menopausia	FSH, LH, estrógeno
Síndrome carcinoide	Ácido 5-hidroxiindolacético en orina de 24 horas
Feocromocitoma	Catecolaminas y metanefrinas en orina de 24 horas
Carcinoma medular de tiroides	Calcitonina sérica
Cardiovascular (presíncope, síncope, taquicardia, hipotensión)	
Síndrome taquicardia postural ortostática	Test de mesa basculante
Disfunción autonómica	Caída de la tensión arterial en ortostatismo
Enfermedades cardiovasculares (arritmias)	ECG
Síntomas respiratorios (opresión torácica, estridor, sibilancias)	
Asma	Pruebas de función pulmonar
Disfunción cuerdas vocales	Laringoscopia, espirometría
Angioedema hereditario y adquirido	C4, C1q, C1 inhibidor
Angioedema asociado a IECA <sup>a</sup>	Bradicinina plasmática
Síntomas gastrointestinales (diarrea y retortijón)	
Colon irritable	Endoscopia y biopsia
Enfermedad de vesícula biliar	Endoscopia y biopsia, pruebas de imagen
Tumores neuroendocrinos	Péptido intestinal vasoactivo sérico
Otros	
Ataques de pánico	Valoración psiquiátrica

ECG, electrocardiograma; FSH, hormona foliculoestimulante; IECA, inhibidor enzima convertidora de la angiotensina; LH, hormona luteinizante.

<sup>a</sup>En el angioedema por IECA se acumulan bradiquinina y precursores activos de la bradicinina, pero su determinación sólo está disponible en ensayos de investigación, y su diagnóstico está basado en la historia clínica. En los angioedemas por liberación de mediadores mastocitarios la cadena de proteínas de degradación de la bradiquinina es normal.

**Tabla 7.** Manejo farmacológico recomendado como tratamiento de base y para los episodios agudos de los principales síntomas relacionados con la liberación de mediadores mastocitarios

Síntomas	Tratamiento de base para pacientes con síntomas crónicos/recurrentes			Tratamiento de los episodios agudos		
	1ª línea	2ª línea	3ª línea	1ª línea	2ª línea	3ª línea
<b>PIEL</b>						
<i>Prurito</i>	CGDS oral <sup>a</sup> + H1 2ª generación <sup>a</sup>	+ H2 ± H1 1ª generación	+ CGDS oral ± Rupatadina	H1 1ª generación CGDS tópico <sup>a</sup>	+ H2 ± CGDS tópico <sup>a</sup>	+ CS sistémico
<i>Episodios de rubefacción (flushing)</i>	CGDS oral + H1 2ª generación	+ H2 ± H1 1ª generación	+ Rupatadina ± AAS <sup>b</sup> ± LT antagonistas	H1 1ª generación	+ H2 ± CS sistémico	+ AAS <sup>b</sup>
<b>GASTROINTESTINAL</b>						
<i>Cólico abdominal/ retortijón</i>	CGDS oral	+ H1 2ª generación ± H2	+AAS <sup>b</sup> ± LT antagonistas ± dosis bajas de CS oral	H1 1ª generación	+ H2 ± BDS oral	+ CS sistémico ± AINE <sup>b</sup> ± Opioides <sup>b</sup>
<i>Diarrea</i>	CGDS oral	+ H1 2ª generación ± H2	+ LT antagonistas ± AINE <sup>b</sup> ± dosis bajas de CS oral	H1 1ª generación	+ H2 ± BDS oral	+ CS sistémico
<i>Síntomas pépticos</i>	CGDS oral + H2 <sup>c</sup>	+ IBP ± H1		H2	+ IBP	
<b>ANAFILAXIA</b>						
<i>Anafilaxia idiopática</i>	CGDS oral + H1 2ª generación + H2	+ H1 1ª generación ± Rupatadina	Omalizumab <sup>d</sup> IFN TKI <sup>d</sup>	Adrenalina	+ CS sistémico ± H1 1ª generación ± H2	
<i>Anafilaxia por picadura himenópteros</i>	CGDS oral + VIT	+ H1 2ª generación + H2		Adrenalina	+ CS sistémico ± H1 1ª generación ± H2	
<i>Anafilaxia por estrés</i>	CGDS oral + H1 2ª generación + H2 + Ansiolíticos y/o antidepresivos	+ H1 1ª generación ± Rupatadina	Omalizumab <sup>d</sup> TKI <sup>d</sup>	Adrenalina	+ CS sistémico ± H1 1ª generación ± H2	

AAS, ácido acetilsalicílico; AINE, antiinflamatorios no esteroideos; BDS, budesonida; CGDS, cromoglicato disódico; CS, corticosteroides; H1, antihistamínico anti-H1; H2, antihistamínico anti-H2; IBP, inhibidores bomba protones; IFN, interferón; LT, leukotrienos; TKI, inhibidores de la tirosin-kinasa; VIT, inmunoterapia frente a venenos.

<sup>a</sup>Todos los pacientes con diagnóstico de mastocitosis deben de estar en tratamiento con CGDS, aunque permanezcan asintomáticos, como primera medida para evitar posibles complicaciones futuras.

<sup>b</sup>H1 2ª generación: loratadina, fexofenadina, cetirizina y levocetirizina. H1 1ª generación: difenhidramina y dexclorfeniramina.

<sup>c</sup>En casos de prurito cutáneo limitado a zonas de piel pequeñas y delimitadas.

<sup>d</sup>Siempre que se haya comprobado tolerancia previa.

<sup>e</sup>Los antihistamínicos anti-H2 constituyen el tratamiento de elección para la hipersecrección gástrica o la úlcera péptica asociados o no a los IBP.

<sup>f</sup>Preferiblemente mediante ensayos clínicos o estudios observacionales.

## 6. Decálogo para Urgencias y Atención Primaria ante un paciente con anafilaxia y posible mastocitosis

- 1) Ante todo episodio de anafilaxia debe realizarse una exploración cutánea sistemática con el fin de identificar lesiones sugestivas de mastocitosis.
- 2) La ausencia de lesiones cutáneas no excluye la enfermedad, debiendo considerarse especialmente en varones con predominio de síntomas cardiovasculares y sin manifestaciones cutáneas asociadas.
- 3) La determinación de triptasa sérica en fase aguda es obligatoria y debe obtenerse idealmente dentro de las dos primeras horas, complementándose siempre con una segunda determinación basal ( $\geq 24$  horas después) para permitir la comparación entre ambas y objetivar la elevación característica de la activación mastocitaria.
- 4) Una triptasa basal elevada constituye un marcador indirecto de aumento de carga mastocitaria, si bien valores normales no descartan mastocitosis.
- 5) El sistema de puntuación de la REMA (o REMA score) debe emplearse como herramienta de predicción clínica en casos de anafilaxia sin lesiones cutáneas, por su utilidad en estimar la probabilidad de clonalidad.
- 6) La adrenalina intramuscular es el tratamiento de primera elección ante cualquier anafilaxia y debe administrarse sin demora.
- 7) En pacientes con mastocitosis deben evitarse, siempre que no se haya comprobado previamente la tolerancia, aquellos fármacos como AINE, opioides y determinados medios de contraste, y situaciones capaces de inducir activación mastocitaria, incluyendo calor intenso, alcohol y fricción cutánea.
- 8) El tratamiento sintomático con fármacos antimedidores —antihistamínicos H1, antagonistas H2, cromoglicato sódico y/o antileucotrienos— debe individualizarse según la clínica predominante.
- 9) Todo paciente con antecedentes de anafilaxia debe disponer de al menos un autoinyector de adrenalina, acompañado de instrucciones claras sobre su correcta utilización.
- 10) Los pacientes con sospecha de mastocitosis o anafilaxia de etiología no aclarada deben ser derivados a especialistas con experiencia en trastornos mastocitarios, a fin de completar estudio diagnóstico y planificar el manejo a largo plazo.

## 7. Bibliografía recomendada

- 1) ÁLVAREZ-TWOSE, I. (2010). «Clinical, biological, and molecular characteristics of clonal mast cell disorders presenting with systemic mast cell activation symptoms», *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 125(6), pp. 1269-1278.
- 2) — (2012). «Validation of the REMA score for predicting mast cell clonality and systemic mastocytosis in patients with systemic mast cell activation symptoms», *International Archives in Allergy and Immunology* 157(3), pp. 275-280.
- 3) — (2014). «Management of adult mastocytosis», *Expert Opinion on Orphan Drugs* 2(4), pp. 1-16.
- 4) ARBER, D.A. (2022). «International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data», *Blood* 140(11), pp. 1200-1228.
- 5) BROWN, S.G.A. (2004). «Clinical features and severity grading of anaphylaxis», *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 114(2), pp. 371-376.
- 6) DÁVILA GONZÁLEZ, I.J. (ed.) (2016). *Tratado de alergología*, 2ª ed., Madrid: Ergon, pp. 1315-1330.
- 7) GONZÁLEZ-DE-OLANO, D. (2007). «Prevalence of allergy and anaphylactic symptoms in 210 adult and pediatric patients with mastocytosis in Spain: a study of the Spanish network on mastocytosis (REMA)», *Clinical and Experimental Allergy* 37(10), pp. 1547-1555.
- 8) — (2018). «Mast Cells as Key Players in Allergy and Inflammation», *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* 28(6), pp. 365-378.
- 9) — (2019). «Frequency of clonal mast cell diseases among patients presenting with anaphylaxis: A prospective study in 178 patients from 5 tertiary centers in Spain», *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 7(8), pp. 2924-2926.
- 10) — (2024). «Predictors of Clonality and Underlying Mastocytosis in Mast Cell Activation Syndromes», *Current Allergy and Asthma Reports* 24(2), pp. 25-32.
- 11) GUÍA GALAXIA (s. f.). «Guía Galaxia», *Guía Galaxia*. URL: <http://www.guiagalaxia.com> [17/11/2025].

- 12) LEE, A.Y.S. (2020). «Elevated Serum Tryptase in Non-Anaphylaxis Cases: A Concise Review», *International Archives in Allergy and Immunology* 181(5), pp. 357-364.
- 13) LYONS, J.J. (2016). «Elevated basal serum tryptase identifies a multisystem disorder associated with increased TPSAB1 copy number», *Nature Genetics* 48(12), pp. 1564-1569.
- 14) NAVARRO-NAVARRO, P. (2025). «Improved diagnostic screening and classification of clonal mast cell diseases by ultrasensitive KIT p.D816V detection», *Blood* 14, online ahead of print.
- 15) VALENT, P. (2021). «Updated Diagnostic Criteria and Classification of Mast Cell Disorders: A Consensus Proposal», *Hemasphere* 5(11), pp. e646.

## CAPÍTULO 5

### EL PACIENTE CON TOS CRÓNICA: DIAGNÓSTICO INTEGRAL Y ABORDAJE CLÍNICO

GERARDO PÉREZ CHICA, PILAR BARRAGÁN REYES Y PABLO GARCÍA LOVERA  
*Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Jaén*

## Resumen

La tos crónica es un motivo de consulta frecuente y un síndrome clínico complejo con un impacto significativo sobre la calidad de vida del paciente. Se define habitualmente como la tos que persiste más de ocho semanas en adultos y más de cuatro semanas en población pediátrica, y su abordaje requiere una evaluación sistemática más allá de la duración del síntoma. En la actualidad, se entiende como una entidad multifactorial en la que pueden coexistir alteraciones de la vía aérea superior e inferior, reflujo gastroesofágico, inflamación eosinofílica y fenómenos de hipersensibilidad neural. El concepto de síndrome de hipersensibilidad de la tos explica la persistencia del síntoma mediante mecanismos de sensibilización periférica y central del reflejo tusígeno. El diagnóstico se basa en una estrategia escalonada que incluye anamnesis dirigida, exploración física, radiografía de tórax y pruebas funcionales respiratorias, reservando estudios avanzados para casos seleccionados o refractarios. El tratamiento debe orientarse a los rasgos tratables identificados, combinando terapias etiológicas y medidas no farmacológicas. En la tos crónica refractaria o inexplicada, los neuromoduladores, la terapia logopédica y los nuevos antitusígenos dirigidos, como los antagonistas del receptor P2X3, representan opciones terapéuticas emergentes. Un enfoque multidisciplinar y centrado en el paciente resulta clave para optimizar el control clínico y reducir el impacto biopsicosocial de la enfermedad.

## Palabras clave (Vancouver)

Tos crónica, síndrome de hipersensibilidad de la tos, diagnóstico escalonado, neuromoduladores, antagonistas P2X3, calidad de vida.

## Abstract

*Chronic cough is a common reason for medical consultation and represents a complex clinical syndrome with a substantial impact on patients' quality of life. It is generally defined as cough lasting more than eight weeks in adults and more than four weeks in children, and its management requires a systematic evaluation beyond symptom duration alone. Chronic cough is currently understood as a multifactorial condition involving upper and lower airway disorders, gastroesophageal reflux, eosinophilic inflammation, and neural hypersensitivity mechanisms. The cough hypersensitivity syndrome provides a pathophysiological framework explaining symptom persistence through peripheral and central sensitization of the cough reflex. Diagnosis relies on a stepwise approach including targeted history taking, physical examination, chest radiography, and pulmonary function testing, reserving advanced investigations for selected or refractory cases. Treatment should focus on identifiable treatable traits, combining etiologic therapies with non-pharmacological interventions. In refractory or unexplained chronic cough, neuromodulators, cough control therapy, and emerging targeted antitussive agents such as P2X3 receptor antagonists represent promising therapeutic options. A multidisciplinary, patient-centered approach is essential to improve clinical outcomes and mitigate the biopsychosocial burden of the disease.*

## Keywords (Vancouver)

*Chronic cough, cough hypersensitivity syndrome, stepwise diagnosis, neuromodulators, P2X3 antagonists, quality of life.*

## 1. Introducción y definición

La tos crónica representa uno de los motivos de consulta más frecuentes tanto en atención primaria como en las consultas de neumología, alergología, otorrinolaringología, pediatría y otras especialidades médicas. Su persistencia durante semanas o meses genera una importante carga sintomática, condiciona la calidad de vida del paciente y puede ser la manifestación de un amplio abanico de enfermedades subyacentes.

Desde una perspectiva fisiológica, la tos es un reflejo protector que contribuye a mantener la vía aérea libre de secreciones, cuerpos extraños y agentes irritantes. Se trata de un mecanismo esencial para la homeostasis del árbol traqueobronquial. Sin embargo, cuando este reflejo se activa de forma inapropiada, exagerada o sostenida en el tiempo, la tos deja de ser un mero mecanismo protector para convertirse en un síntoma patológico que altera de forma significativa la vida diaria del paciente.

Clásicamente se ha distinguido entre tos aguda (menos de 3 semanas), subaguda (3-8 semanas) y crónica (más de 8 semanas). Esta categorización, de gran utilidad práctica, ha sido matizada por las guías internacionales, que han subrayado la importancia no sólo de la duración, sino también de la intensidad, el impacto funcional y la respuesta al tratamiento. En términos generales, se considera tos crónica aquella que persiste más de 8 semanas en adultos, punto de corte que ayuda a diferenciar los procesos infecciosos autolimitados de los cuadros más complejos que justifican una evaluación sistemática. En la edad pediátrica se emplean habitualmente umbrales de 4 semanas, dada la mayor frecuencia de infecciones respiratorias benignas en la infancia. Más allá de la definición temporal, la tos crónica debe entenderse hoy como un síndrome clínico que integra múltiples procesos fisiopatológicos, en los que pueden intervenir la vía aérea superior, la vía aérea inferior, el parénquima pulmonar, el aparato digestivo, el sistema nervioso central y el periférico. En muchos pacientes coexisten varios factores contribuyentes que actúan de forma sinérgica, generando un círculo vicioso de inflamación, sensibilización neural y perpetuación del reflejo tusígeno con escasa relación ya con el estímulo inicial.

## 2. Epidemiología y relevancia clínica

La tos crónica presenta una prevalencia elevada en la población general. Diversos estudios epidemiológicos sitúan su frecuencia en torno al 5-10 % de la población

adulta, con variaciones según la definición empleada, la metodología utilizada y el contexto geográfico. En países industrializados, la exposición al humo del tabaco, la contaminación atmosférica y determinados factores ocupacionales contribuyen a la carga de tos crónica, a menudo en relación con enfermedades respiratorias crónicas como la EPOC, el asma o las bronquiectasias. En otras regiones, la tuberculosis, las infecciones respiratorias recurrentes o las secuelas de procesos infecciosos de larga evolución tienen un peso mayor.

Desde el punto de vista demográfico, la tos crónica tiende a ser más frecuente en mujeres de mediana edad, especialmente en el contexto de tos crónica refractaria ( es aquella en relación con aquellos pacientes diagnosticados de enfermedades sospechosas de causar tos crónica, y en la que la tos persiste a pesar de un tratamiento etiológico correcto) o inexplicada/idiopática (es la que se aplica a los pacientes con tos crónica en los que no se puede identificar una entidad subyacente a pesar de un diagnóstico exhaustivo). Se ha postulado que esta mayor susceptibilidad podría relacionarse con diferencias en la sensibilidad del reflejo tusígeno, factores hormonales, patrones de percepción de los síntomas y conductas de búsqueda de atención sanitaria.

La relevancia clínica de la tos crónica trasciende más allá de su impacto local sobre el aparato respiratorio. Numerosos estudios han demostrado su profundo efecto sobre la calidad de vida, con alteraciones del sueño, fatiga diurna, incontinencia urinaria de esfuerzo, dolor musculoesquelético, cefaleas, disfonía, trastornos del ánimo y limitaciones en la actividad social y laboral. En algunos trabajos, el deterioro de la calidad de vida asociado a la tos crónica es equiparable al observado en enfermedades como la artritis reumatoide o la insuficiencia cardíaca.

En consecuencia, la tos crónica debe abordarse no sólo como un síntoma, sino como un síndrome complejo que exige una evaluación sistemática, una visión multidimensional y, en muchos casos, un enfoque terapéutico integral y coordinado entre niveles asistenciales.

### **3. Fisiopatología y síndrome de hipersensibilidad de la tos**

El reflejo de la tos se inicia en receptores y terminaciones nerviosas sensoriales situadas a lo largo de la vía aérea (laringe, tráquea, bronquios), así como en otras estructuras como el conducto auditivo externo, el esófago o el pericardio. Estos receptores transmiten la señal a través de fibras aferentes del nervio vago hacia

centros integradores en el tronco del encéfalo, que a su vez coordinan la respuesta motora a través de vías eferentes dirigidas a la musculatura respiratoria y laríngea.

En condiciones fisiológicas, este sistema protege la vía aérea frente a agentes nocivos. Sin embargo, en la tos crónica se describen fenómenos de hipersensibilidad tusígena, análogos a los observados en el dolor crónico. La inflamación persistente, la exposición prolongada a irritantes o determinadas agresiones de la mucosa pueden inducir cambios en la expresión y función de canales iónicos y receptores en las fibras aferentes, así como fenómenos de plasticidad neuronal central. Todo ello se traduce en un umbral reducido para la activación del reflejo de la tos y en una respuesta exagerada a estímulos que, en condiciones normales, no serían tusígenos (alodinia tusígena) o sólo lo serían a intensidades más elevadas (hiperalgesia tusígena).

El concepto de síndrome de hipersensibilidad de la tos engloba precisamente esta situación de sensibilización neuronal, a menudo compartida con otros síndromes de hipersensibilidad (laríngea, esofágica, bronquial) y responsable de que la tos se perpetúe incluso cuando la agresión inicial ha desaparecido o ha sido tratada. Este marco fisiopatológico explica por qué en muchos pacientes la tos crónica refractaria responde mejor a fármacos neuromoduladores o a terapias de control de tos que a intervenciones dirigidas exclusivamente a la vía aérea.

#### 4. Clasificación y fenotipos clínicos

Más allá de la clasificación por duración, la tos crónica puede organizarse según distintos criterios:

- Según el sustrato etiológico predominante:
  - Tos asociada a asma y bronquitis eosinofílica no asmática.
  - Tos asociada a síndrome de tos de vía aérea superior (rinitis/rinosinusitis).
  - Tos asociada a reflujo gastroesofágico o laringofaríngeo.
  - Tos asociada a enfermedades respiratorias crónicas (EPOC, bronquiectasias, enfermedades intersticiales).
  - Tos inducida por fármacos (especialmente inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina -IECA-).
  - Tos postinfecciosa.
  - Tos crónica refractaria o inexplicada.

- Según el patrón de inflamación de la vía aérea: eosinofílica, neutrofílica, paucinflamatoria.
- Según la presencia de hipersensibilidad tusígena: tos con marcado componente de hipersensibilidad frente a tos con predominio de carga mecánica (secreciones, colapso de vía aérea).

En la práctica, muchos pacientes presentan fenotipos mixtos, con solapamiento de varias causas contribuyentes. El reconocimiento de estos fenotipos y de los «rasgos tratables» (tabaquismo, obesidad, apnea obstructiva durante el sueño -AOS-, exposición a irritantes, rasgos de inflamación tipo 2, etc.) resulta esencial para diseñar una estrategia terapéutica individualizada.

## 5. El paciente con tos crónica: diagnóstico integral

### 5.1. Evaluación clínica inicial

La evaluación clínica inicial del paciente con tos crónica constituye un paso crucial en el proceso diagnóstico y orienta la selección de pruebas complementarias y estrategias terapéuticas. Una anamnesis cuidadosa y una exploración física exhaustiva permiten, en muchos casos, establecer hipótesis diagnósticas claras y detectar signos de alarma que requieren un estudio urgente.

La historia clínica debe recoger de forma sistemática:

- Duración de la tos y patrón temporal (diurna/nocturna, continua o paroxística).
- Características: seca o productiva, intensidad, desencadenantes (ejercicio, cambios de temperatura, exposición a irritantes, decúbito, ingesta, habla).
- Síntomas asociados: disnea, dolor torácico, sibilancias, expectoración purulenta, hemoptisis, pirosis, regurgitación, rinorrea, congestión nasal, goteo retronasal, disfonía, pérdida de peso, fiebre, síntomas constitucionales.
- Antecedentes respiratorios, cardiacos, digestivos, ORL y sistémicos relevantes.
- Hábito tabáquico (actual y previo), exposición al humo ambiental, contaminantes ocupacionales o domésticos, biomasa.

- Medicación habitual, con especial atención a inhibidores de la ECA, beta-bloqueantes y otros fármacos potencialmente implicados.

La exploración física debe incluir una valoración completa del aparato respiratorio (inspección, palpación, percusión y auscultación), así como de la cavidad nasal, orofaringe, cuello y aparato cardiovascular. La presencia de sibilancias, crepitantes, estridor, signos de insuficiencia cardíaca, linfadenopatías o masas palpables obliga a orientar el estudio hacia patologías específicas.

Es esencial identificar signos de alarma que justifican un estudio acelerado e incluso la derivación urgente: hemoptisis, pérdida de peso no explicada, fiebre prolongada, disnea progresiva, dolor torácico intenso, antecedentes de neoplasia, tabaquismo intenso de larga evolución, inmunosupresión o sospecha de infección grave.

En ausencia de signos de alarma, la evaluación de primera línea suele incluir una radiografía de tórax posteroanterior y lateral, que permite descartar lesiones pulmonares significativas, cardiomegalia, procesos intersticiales avanzados o secuelas relevantes.

## 5.2. Evaluación complementaria básica

Además de la radiografía de tórax, la espirometría con prueba broncodilatadora constituye una exploración clave en la evaluación de la tos crónica. Permite identificar obstrucción bronquial reversible o fija, orienta hacia asma o EPOC y aporta información sobre la reserva ventilatoria. Cuando están disponibles, la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) y el análisis del esputo inducido contribuyen a caracterizar la inflamación de la vía aérea, especialmente en relación con fenotipos eosinofílicos.

La analítica básica (hemograma, bioquímica general, IgE total y, en algunos casos, estudio inmunológico) puede aportar datos adicionales en función del contexto. La decisión de solicitar pruebas de segunda línea (tomografía computarizada de senos paranasales o de tórax, fibrobroncoscopia, pH-impedanciometría, estudio del sueño, pruebas de alergia, etc.) debe basarse en la combinación de la sospecha clínica y los hallazgos de la evaluación inicial.

En resumen, la evaluación clínica inicial de la tos crónica debe ser sistemática, guiada por la historia y la exploración física, y apoyada en pruebas básicas de

imagen y función pulmonar, reservando las exploraciones más complejas para los casos en los que la sospecha diagnóstica lo justifique o cuando la tos persista pese a un manejo adecuado de las causas más probables.

### 5.3. Estrategia diagnóstica por pasos

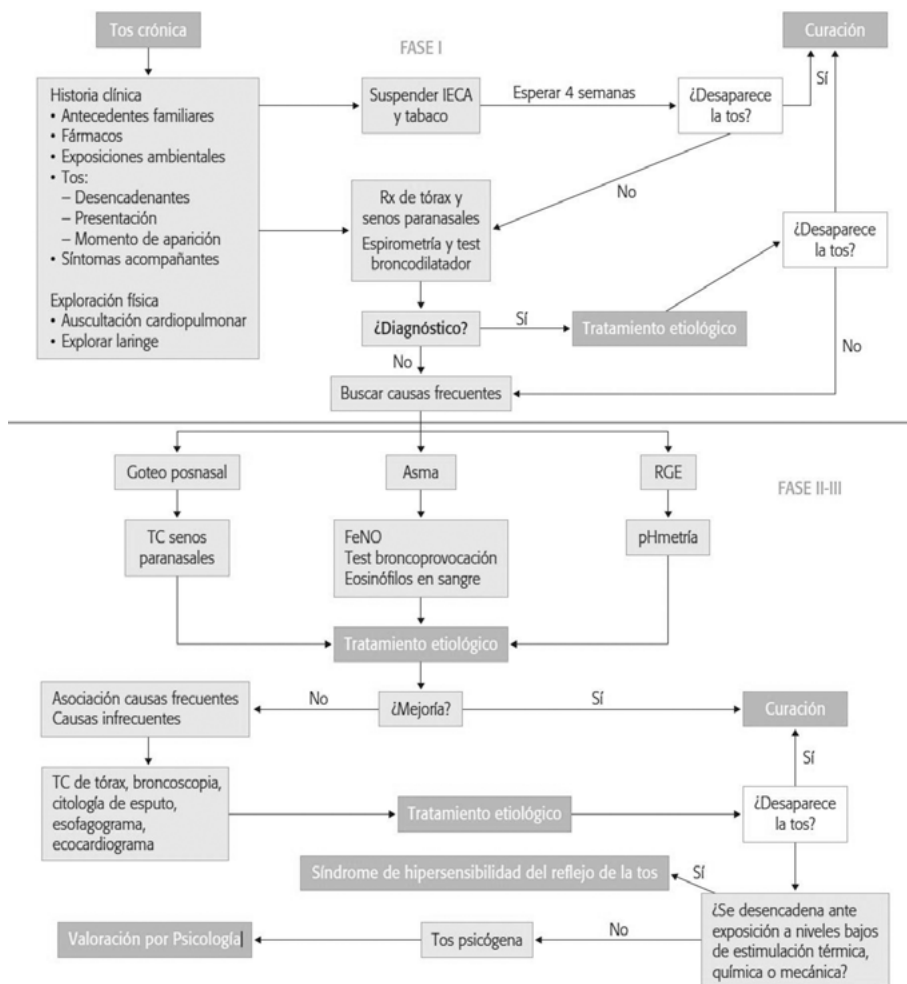
La complejidad del diagnóstico de la tos crónica ha llevado al desarrollo de estrategias estructuradas que permiten abordar el problema de forma ordenada y eficiente. Las guías internacionales proponen algoritmos diagnósticos por pasos que comienzan por la identificación de signos de alarma, continúan con la búsqueda y tratamiento de las causas más frecuentes y, finalmente, consideran la posibilidad de tos crónica refractaria o inexplicada en un subgrupo de pacientes.

El primer paso consiste en descartar condiciones potencialmente graves que requieren una actuación inmediata, como neoplasias pulmonares o mediastínicas, infecciones graves, embolia pulmonar, insuficiencia cardíaca avanzada o enfermedades intersticiales difusas de rápida progresión. La presencia de hemoptisis, pérdida de peso, fiebre prolongada, disnea intensa, dolor torácico o alteraciones radiográficas significativas obliga a priorizar estas patologías en el diagnóstico diferencial y a emplear pruebas de imagen avanzadas.

Una vez descartadas estas entidades, el enfoque se centra en las causas más frecuentes de tos crónica en adultos, que incluyen el asma y las entidades relacionadas con inflamación eosinofílica de la vía aérea, el síndrome de tos de vía aérea superior, el reflujo gastroesofágico y la tos inducida por fármacos. En este estadio, la combinación de historia clínica, exploración, pruebas básicas de función pulmonar y radiografía de tórax permite establecer hipótesis diagnósticas sólidas en la mayoría de los casos. La secuencia de actuación propuesta puede organizarse de forma esquemática en un algoritmo diagnóstico por pasos. En la figura 1 se resume de forma esquemática el algoritmo diagnóstico recomendado en el manejo del adulto con tos crónica.

Una vez descartadas las entidades potencialmente graves, el enfoque clínico se centra en un grupo relativamente reducido de causas que explican la mayoría de los casos de tos crónica en adultos no fumadores con radiografía de tórax normal, entre las que destacan el síndrome de tos de vía aérea superior, el asma y la bronquitis eosinofílica, la enfermedad por reflujo gastroesofágico y la tos inducida por fármacos, que se resumen en la tabla 1.

**Figura 1.** Adaptado de MARTINEZ MESA A, et al. (2023). «*Estudio del paciente con tos crónica*». En: Soto Campos JG (coord.). *Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología*. 4ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana



**Tabla 1.** Causas frecuentes de tos crónica en adultos no fumadores con radiografía de tórax normal

ENTIDAD CLÍNICA	CLAVES CLÍNICAS ORIENTADORAS	PRUEBAS RECOMENDADAS	TRATAMIENTO INICIAL RECOMENDADO
Tos de vía aérea superior / rinosinusitis crónica	Congestión nasal, rinorrea, goteo retronasal, mucosidad faríngea, estornudos	Valoración ORL Rinoscopia; TAC de senos en casos persistentes	Corticoide nasal ± Antihistamínico ± Lavados con suero salino
Asma / bronquitis eosinofílica	Sibilancias, disnea episódica, tos nocturna, antecedentes atópicos	Espirometría + prueba broncodilatadora; FENO; esputo inducido	Corticoides inhalados ± LABA/LAMA; valorar antileucotrienos
Reflujo gastroesofágico / laringofaríngeo	Pirosis, regurgitación, tos tras comidas o en decúbito, carraspeo, disfonía	pH-metría/ impedanciometría y endoscopia en casos seleccionados	Medidas higiénico-dietéticas + IBP a dosis plenas (curso prueba)
Tos asociada a IECA u otros fármacos	Inicio de la tos tras introducir IECA (u otro fármaco) sin otra causa evidente	Revisión de la medicación; prueba de suspensión del fármaco	Retirada del IECA y sustitución por ARA-II u alternativa
Tos postinfecciosa	Inicio tras infección respiratoria aguda, resto de síntomas en regresión	Generalmente no precisa pruebas adicionales si evolución típica	Tratamiento sintomático; broncodilatadores ± Glucocorticoides inhalados ± pauta corta corticoides sistémicos
Apnea Obstructiva Sueño(AOS) / trastornos del sueño	Ronquidos, pausas de apnea, somnolencia diurna, obesidad	Polisomnografía / estudio respiratorio del sueño	CPAP o dispositivos de avance mandibular; pérdida de peso
Otras causas (bronquiectasias leves, EPOC no fumador, causas ocupacionales, etc.)	Producción de esputo crónica, infecciones de repetición, exposición laboral, etc.	TAC de alta resolución; estudio microbiológico según contexto	Tratamiento específico según diagnóstico

Algoritmo diagnóstico de la tos crónica en el adulto con radiografía de tórax normal. Elaboración propia. Adaptado de PACHECO A, DE DIEGO A, DOMINGO C, et al. (2015). «Tos crónica. Normativa SEPAR». Arch Bronconeumol;51(11):579–589; MORICE AH, MILLQVIST E, BIEKSIENE K, et al. (2020). «ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children». Eur Respir J;55(1):1901136; y PARKER SM, EVANS HJ, McGARVEY L, et al. (2023). «British Thoracic Society Clinical Statement on chronic cough in adults». Thorax;78(Suppl 6): s3–s19.

La estrategia diagnóstica por pasos propone, a continuación, la instauración de tratamientos dirigidos a estas entidades de forma secuencial o combinada, con reevaluaciones periódicas de la respuesta. En los casos en que la tos persiste a pesar de un tratamiento adecuado, el algoritmo sugiere revisar la adherencia, la técnica inhalatoria, la presencia de factores desencadenantes persistentes (como el tabaco o exposiciones ocupacionales) y la posibilidad de comorbilidades no identificadas. Si, tras este proceso, la tos continúa sin una causa claramente identificada o persiste pese a un manejo correcto de las causas reconocidas, se plantea el diagnóstico de tos crónica refractaria o inexplicada y se recomienda la derivación a unidades especializadas de tos.

#### **5.4 Diagnóstico diferencial ampliado**

El diagnóstico diferencial de la tos crónica incluye entidades menos frecuentes, pero potencialmente graves, que deben tenerse presentes cuando la clínica o las pruebas básicas despiertan sospecha: neoplasias pulmonares o mediastínicas, enfermedades intersticiales difusas, infecciones oportunistas, enfermedad tromboembólica pulmonar, insuficiencia cardiaca, vasculitis, fístulas traqueoesofágicas, cuerpos extraños, etc.

Además, deben considerarse otras causas menos habituales como la tos de origen psicógeno, los tics, ciertas enfermedades neurológicas y las alteraciones de la deglución con microaspiración. La participación de distintas especialidades (Neumología, ORL, Digestivo, Cardiología, Neurología, Salud Mental) es, a menudo, esencial para completar el estudio de los casos complejos.

#### **6. Rasgos tratables y enfoque multidisciplinar**

El concepto de «rasgos tratables» aplicado a la tos crónica resalta la importancia de identificar, en cada paciente, aquellos factores específicos que contribuyen a la persistencia del síntoma y que son potencialmente abordables: inflamación eosinofílica de la vía aérea, reflujo gastroesofágico, rinitis/rinosinusitis, exposición a irritantes, tabaquismo, AOS, obesidad, ansiedad, depresión, etc.

Este enfoque impulsa un modelo de atención multidisciplinar, en el que Neumología, Alergología, ORL, Digestivo, Atención Primaria, Rehabilitación y,

cuando es preciso, Salud Mental, coordinan sus intervenciones. Las unidades o consultas monográficas de tos crónica se perfilan como un recurso organizativo idóneo para canalizar estos casos, reducir la variabilidad clínica y mejorar la continuidad asistencial.

## 7. Impacto en calidad de vida e impacto biopsicosocial

La tos crónica ejerce un impacto profundo sobre la calidad de vida, el funcionamiento social y la esfera emocional del paciente. Las alteraciones del sueño, la fatiga, la incontinencia urinaria, el dolor torácico y abdominal, la disfonía, la vergüenza social y la ansiedad constituyen quejas frecuentes. En algunas series, la carga global de la tos crónica se aproxima a la de otras enfermedades crónicas mayores.

La evaluación sistemática del impacto biopsicosocial mediante cuestionarios validados específicos de tos y escalas de calidad de vida no sólo ayuda a objetivar la situación de partida, sino que también permite monitorizar la respuesta a las intervenciones. La validación del sufrimiento del paciente, la comunicación empática y la fijación de objetivos realistas forman parte inseparable del abordaje clínico.

## 8. Tratamiento

### 8.1. Tratamiento específico según etiología

El primer paso en cualquier estrategia terapéutica es tratar de forma óptima la causa o los «rasgos tratables» identificados. Esto incluye, de forma prioritaria, las entidades más frecuentes: síndrome de tos de vía aérea superior, asma y bronquitis eosinofílica no asmática, enfermedad por reflujo gastroesofágico, tos inducida por fármacos y enfermedades respiratorias crónicas como EPOC o bronquiectasias.

En la tos que tenga su origen en la vía aérea superior, el tratamiento se dirige al control de la inflamación nasal y sinusal mediante corticoides intranasales, antihistamínicos orales o intranasales, lavados locales con suero salino y, cuando

está indicado, antibióticos o cirugía endoscópica nasosinusal. La mejoría de la tos suele ser gradual y puede requerir varias semanas de tratamiento continuado.

En el asma y la bronquitis eosinofílica no asmática se recomienda optimizar el tratamiento antiinflamatorio inhalado (corticoides inhalados -ICS-, combinaciones ICS/LABA y, en algunos pacientes, triple terapia con ICS/LABA/LAMA), junto con medidas de control ambiental y del tabaquismo. La bronquitis eosinofílica no asmática responde a corticoides inhalados pese a una función pulmonar normal, por lo que debe sospecharse en presencia de esputo eosinofílico o FeNO elevado.

La tos inducida por fármacos obliga a suspender el medicamento sospechoso y sustituirlo por una alternativa adecuada (p. ej., ARA-II en lugar de IECA). La resolución puede retrasarse varias semanas, lo que exige un seguimiento clínico cuidadoso.

En la EPOC, las bronquiectasias y otras enfermedades respiratorias crónicas, la tos forma parte del fenotipo global de la enfermedad. El objetivo prioritario es optimizar el tratamiento de la patología subyacente (broncodilatadores, corticoides inhalados en fenotipos indicados, antibióticos, rehabilitación respiratoria, oxigenoterapia, antifibróticos, etc.), y sólo de forma subsidiaria plantear tratamientos antitusígenos específicos, evitando suprimir en exceso una tos útil para el aclaramiento de secreciones.

## 8.2. Tratamiento del reflujo gastroesofágico y entidades relacionadas

El reflujo gastroesofágico y el reflujo laringofaríngeo se han considerado clásicamente causas frecuentes de tos crónica, pero la evidencia actual ha modulado este concepto. En pacientes sin pirosis ni regurgitación, el beneficio de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) es, en el mejor de los casos, modesto, y muchos estudios no han demostrado una mejoría clínicamente relevante de la tos con su uso prolongado. Por ello, se aconseja una prueba terapéutica limitada y dirigida a pacientes con síntomas compatibles o con reflujo objetivado, evitando tratamientos empíricos indefinidos.

Las medidas higiénico-dietéticas (elevar la cabecera de la cama, evitar cenas copiosas, alcohol, tabaco, comidas muy grasas o irritantes, reducir peso en pacientes obesos) son fundamentales y, en muchas ocasiones, tan o más relevantes que el propio tratamiento farmacológico. En pacientes con reflujo refractario o con

fuerte sospecha de relación entre tos y reflujo, la pH-impedanciometría y la manometría esofágica permiten diferenciar entre reflujo ácido, reflujo no ácido e hipersensibilidad esofágica, lo que orienta hacia estrategias diferentes (por ejemplo, neuromoduladores en cuadros de hipersensibilidad).

La cirugía antirreflujo se reserva para casos muy seleccionados, con reflujo bien documentado, mala respuesta a tratamiento médico óptimo y una relación causa-efecto clara entre reflujo y tos.

### **8.3. Terapias antitusígenas específicas en tos crónica refractaria**

Una vez descartadas y tratadas adecuadamente las causas más frecuentes, un subgrupo de pacientes persiste con una tos incapacitante; en ellos se habla de tos crónica refractaria o inexplicada. En este contexto se han consolidado tres grandes grupos de tratamientos farmacológicos, habitualmente empleados en unidades especializadas: neuromoduladores, opioides a dosis bajas y nuevos antitusígenos dirigidos frente a dianas específicas del arco reflejo de la tos.

Los neuromoduladores clásicos (gabapentina, pregabalina y, en menor medida, antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina) han demostrado reducir la frecuencia de tos y mejorar la calidad de vida en ensayos clínicos y en una serie de casos. Su uso se asocia con la posible presencia de efectos secundarios como: mareo, somnolencia y otros efectos adversos neurológicos; por ello, conviene iniciar con dosis bajas, titular de forma gradual y reevaluar de manera periódica el balance beneficio-riesgo. En la práctica, suelen plantearse como una prueba terapéutica de duración limitada (8-12 semanas). El problema es que, si bien algunos pacientes responden, no hay factores predictivos de respuesta de manera que se trata de un ensayo-error. Además, estos tratamientos y la evaluación de la respuesta deben de ser realizados en Unidades especializadas y nunca a nivel de asistencia primaria ni por médicos no especializados en Tos Crónica.

La morfina de liberación prolongada a baja dosis ha demostrado mejorar la sintomatología y la calidad de vida en algunos pacientes con tos crónica refractaria, pero su uso se ve restringido por el estreñimiento, la somnolencia y el riesgo de dependencia. Debe reservarse para casos seleccionados, tras fracaso o intolerancia a neuromoduladores y siempre dentro de un programa de seguimiento estrecho.

Otros fármacos como el baclofeno, el tramadol o ciertos antileucotrienos han mostrado resultados variables y, en general, un nivel de evidencia menor. Los antitusígenos como el dextrometorfano, levodropropizina, y la codeína a bajas dosis, tienen un papel muy limitado en la tos crónica refractaria del adulto y no deberían ocupar el centro del abordaje terapéutico.

En los últimos años han surgido nuevos antitusígenos dirigidos, entre los que destacan los antagonistas del receptor P2X3, con gefapixant como principal representante. Estos fármacos han mostrado reducciones significativas de la frecuencia de tos y mejoría de escalas de severidad en ensayos de fase avanzada, si bien con un efecto absoluto moderado y un perfil de seguridad marcado por alteraciones del gusto. La disgeusia fue el efecto adverso más importante llegando a presentarse en casi la mitad de los casos. El fármaco a dosis de 45 mg cada 12 horas por vía oral ha demostrado ser eficaz.

En conjunto, estas opciones farmacológicas se plantean como pruebas de tratamiento individualizadas, con una selección cuidadosa de pacientes y una monitorización estrecha. Sus características principales, dianas terapéuticas y precauciones de uso se sintetizan en la tabla 2.

Las decisiones terapéuticas deben individualizarse y ajustarse a las fichas técnicas de los fármacos, a la Normativa SEPAR de tos crónica y a las recomendaciones de las guías ERS y BTS, así como a la disponibilidad regulatoria en cada país.

#### **8.4. Terapias no farmacológicas**

Las terapias de control de tos se han consolidado como un pilar de primera línea en la tos crónica refractaria o inexplicada. Estos programas, dirigidos por logopedas o fisioterapeutas respiratorios, combinan educación sobre el mecanismo de la tos, identificación de desencadenantes, técnicas de supresión voluntaria (respiración diafragmática, deglución, «tos bloqueada»), higiene vocal y estrategias de afrontamiento. En ensayos clínicos han demostrado reducir la frecuencia de tos y mejorar la calidad de vida con un perfil de seguridad excelente.

Las revisiones recientes confirman que la terapia de control de tos, sola o asociada a neuromoduladores, mejora el impacto global de la tos y puede permitir reducir la dosis o la duración de los tratamientos farmacológicos. La selección de candidatos debe considerar la motivación del paciente, la presencia de

**Tabla 2.** Opciones terapéuticas en la tos crónica refractaria o inexplicada en adultos.

Estrategia terapéutica	Mecanismo / diana principal	Comentarios clínicos
Gabapentina	Neuromodulador central; modula la transmisión aferente del nervio vago	Ensayo clínico aleatorizado con mejoría de frecuencia de tos y calidad de vida en TCR; efectos adversos: mareo, somnolencia, fatiga. Uso en cursos limitados y con revisión periódica
Pregabalina	Similar a gabapentina	Estudios controlados y series clínicas muestran mejoría en TCR, sobre todo combinada con logopedia; vigilar sedación y riesgo de dependencia
Amitriptilina (u otros tricíclicos)	Neuromodulación central, acción anticolinérgica	Evidencia basada en series pequeñas; útil en subgrupos seleccionados. Limitado por efectos adversos (sequedad, hipotensión, somnolencia)
Opiáceos a baja dosis (p.ej. morfina de liberación prolongada)	Acción central sobre centros de la tos	Ensayos clínicos muestran eficacia en Tos Crónica Refractaria (TCR), pero el perfil de seguridad obliga a reservarlos a casos muy seleccionados en unidades expertas. Riesgo de estreñimiento, sedación y dependencia
Antagonistas de P2X3 (p.ej. gefapixant)	Bloqueo de receptores P2X3 en fibras vagales quimiosensibles	Ensayos fase 3 con reducción significativa, aunque moderada, de la frecuencia de tos y mejora de calidad de vida. Efecto adverso principal: alteraciones del gusto (hipogeusia/disgeusia)
Macrólidos a largo plazo	Efecto inmunomodulador y sobre microbiota	Evidencia limitada y no específica de TCR; pueden considerarse solo en fenotipos muy seleccionados (p. ej., bronquiectasias/EPOC con exacerbaciones frecuentes)
Terapia logopédica	Reentrenamiento del patrón de tos y control voluntario	Ensayos controlados muestran mejoría significativa en frecuencia de tos y calidad de vida. Recomendado por guías como opción de primera línea no farmacológica en TCR
Terapia cognitivo-conductual / abordaje psicocomportamental	Reducción de hipervigilancia y ansiedad asociada	Útil como complemento cuando existe comorbilidad ansioso-depresiva o gran impacto emocional; mejora la percepción de síntomas y el afrontamiento

Opciones terapéuticas en la tos crónica refractaria e inexplicada: estrategias farmacológicas y no farmacológicas. Elaboración propia. Adaptado de GIBSON PG, VERTIGAN AE. (2015). «Management of chronic refractory cough». *BMJ*;351:h5590; RYAN NM, BIRRING SS, GIBSON PG. (2012). «Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial». *Lancet*;380(9853):1583–1589; VERTIGAN AE, THEODOROS DG, GIBSON PG, WINKWORTH AL. (2006). «Efficacy of speech pathology management for chronic cough: a randomised placebo controlled trial of treatment efficacy». *Thorax*;61(12):1065–1069; VERTIGAN AE, KAPELA SL, RYAN NM, et al. (2016). «Pregabalin and speech pathology combination therapy for refractory chronic cough: a randomised controlled trial». *Chest*;149(3):639–648; McGARVEY LP, BIRRING SS, MORICE AH, et al. (2022). «Efficacy and safety of gefapixant, a P2X3 receptor antagonist, in refractory chronic cough and unexplained chronic cough (COUGH-1 and COUGH-2): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials». *Lancet*;399(10328):909–923; y ZHENG Z, HUANG J, XIANG Z, et al. (2023). «Efficacy and safety of pharmacotherapy for refractory or unexplained chronic cough: a systematic review and network meta-analysis». *EClinicalMedicine*; 59:102100.

hipersensibilidad tusígena marcada y la ausencia de comorbilidades que limiten la participación activa.

Otras intervenciones no farmacológicas, como la rehabilitación respiratoria, las técnicas de relajación, la terapia cognitivo-conductual o las intervenciones específicas sobre el insomnio y la ansiedad, pueden resultar útiles como coadyuvantes, especialmente en pacientes con gran carga emocional asociada a la tos.

## **9. Casos especiales**

### **9.1. Tos crónica en pediatría**

En pediatría, la tos crónica suele definirse a partir de las 4 semanas de duración. La elevada frecuencia de infecciones respiratorias agudas complica el reconocimiento precoz de la tos crónica, ya que episodios sucesivos pueden simular un cuadro persistente. Las causas difieren de las del adulto: asma, aspiración crónica, malformaciones de la vía aérea, fibrosis quística, bronquiectasias postinfecciosas, infecciones persistentes y cuerpos extraños bronquiales ocupan un papel central.

La evaluación debe adaptarse a la edad del niño, incluir una historia detallada del entorno familiar y escolar, la exposición al humo ambiental y el calendario vacunal, así como una exploración dirigida al crecimiento, la nutrición y los signos respiratorios persistentes. La selección de pruebas complementarias (radiografía, espirometría en niños mayores, test del sudor, broncoscopia, TAC) debe ser prudente y basada en la sospecha clínica.

### **9.2. Tos crónica en la población geriátrica**

La población geriátrica presenta desafíos específicos. Los cambios fisiológicos asociados al envejecimiento (disminución del aclaramiento mucociliar, menor capacidad para generar flujo espiratorio máximo), junto con una elevada carga de enfermedades crónicas, comorbilidades cardíacas y polifarmacia, hacen al adulto mayor particularmente vulnerable.

La tos crónica en este grupo se asocia con descompensaciones respiratorias, síncope, caídas y fracturas, así como con empeoramiento de incontinencia urinaria, trastornos del sueño y deterioro cognitivo. El enfoque terapéutico debe ser

prudente e individualizado, extremando las precauciones con neuromoduladores, opioides y otros fármacos de potencial efecto sobre el sistema nervioso central. Las intervenciones no farmacológicas, la rehabilitación respiratoria y el abordaje de comorbilidades adquieren un papel central.

### **9.3. Tos crónica en el embarazo**

El embarazo introduce consideraciones particulares en el manejo de la tos crónica debido a cambios fisiológicos, al impacto potencial sobre el feto y a las restricciones en el uso de determinados fármacos. Las causas más frecuentes son similares a las de la población general (asma, rinitis, reflujo, infecciones), pero la evaluación debe minimizar la exposición a radiación ionizante y priorizar las pruebas no invasivas.

El tratamiento farmacológico requiere una cuidadosa selección de medicamentos con perfil de seguridad aceptable durante la gestación. Los corticoides inhalados, los beta-agonistas de acción corta y algunos antihistamínicos se consideran relativamente seguros; otros fármacos, como ciertos neuromoduladores y opioides, deben evitarse o reservarse para situaciones excepcionales. Las medidas no farmacológicas y el control del reflujo adquieren especial relevancia.

### **9.4. Tos crónica ocupacional**

Determinadas exposiciones ocupacionales (polvos orgánicos e inorgánicos, humos metálicos, irritantes químicos, gases) pueden ser causa o factor perpetuador de la tos crónica. La historia laboral detallada, incluyendo antigüedad en el puesto, uso de equipos de protección y cambios en la tos fuera del entorno de trabajo, resulta clave. La intervención sobre el ambiente laboral, la reducción o eliminación de la exposición y, en ocasiones, la reubicación del trabajador constituye el eje del manejo.

## **10. Pronóstico y seguimiento**

### **10.1. Factores de buen pronóstico**

El pronóstico de la tos crónica es generalmente favorable cuando se identifica y trata adecuadamente la causa subyacente, especialmente en los cuadros asociados

a entidades bien caracterizadas (asma, rinitis, reflujo con síntomas claros, tos por IECA, tos postinfecciosa). La ausencia de comorbilidades graves, la corrección de factores de riesgo modificables y la buena adherencia terapéutica se asocian a una mayor probabilidad de resolución o mejoría sustancial del síntoma.

### **10.2. Factores pronósticos desfavorables**

Se consideran factores de peor pronóstico la presencia de enfermedades respiratorias crónicas avanzadas (EPOC grave, bronquiectasias extensas, fibrosis pulmonar), la coexistencia de múltiples causas de tos en un mismo paciente, la hipersensibilidad tusígena marcada, la coocurrencia de trastornos psiquiátricos no tratados y la falta de adherencia terapéutica. En estos contextos, la tos suele ser más resistente a las intervenciones estándar y su impacto sobre la calidad de vida más intenso y duradero.

### **10.3. Seguimiento a largo plazo**

El seguimiento a largo plazo debe adaptarse a la etiología subyacente, al perfil de comorbilidades y a la respuesta al tratamiento. En cuadros que se resuelven tras la corrección de la causa (por ejemplo, tos por IECA o tos postinfecciosa), pueden bastar controles clínicos espaciados o incluso el alta una vez confirmada la desaparición del síntoma.

En pacientes con enfermedades crónicas de base (asma, EPOC, bronquiectasias, enfermedades intersticiales, reflujo crónico, etc.), el seguimiento debe ser periódico y multidimensional, valorando no sólo la tos, sino el control global de la enfermedad, las exacerbaciones, la función pulmonar, las comorbilidades y la calidad de vida. El uso de escalas específicas de tos y de herramientas de evaluación del control de la enfermedad ayuda a objetivar la evolución.

En el contexto de tos crónica refractaria o inexplicada, el seguimiento a menudo se prolonga durante años y requiere una combinación de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas, así como una estrecha colaboración entre distintas especialidades y niveles asistenciales. La reevaluación periódica permite revisar el diagnóstico, ajustar las estrategias terapéuticas, detectar factores perpetuadores y ofrecer apoyo continuado al paciente.

#### 10.4. Manejo de la tos refractaria

Un subgrupo de pacientes presenta tos crónica que persiste a pesar de un tratamiento adecuado dirigido hacia las causas identificadas y de la corrección de factores de riesgo modificables. Estos casos se engloban bajo el concepto de tos crónica refractaria o inexplicada, uno de los principales retos clínicos en este campo.

El manejo de la tos refractaria se basa en una combinación de tratamientos farmacológicos (neuromoduladores, morfina de liberación prolongada a baja dosis, antitusígenos dirigidos como los antagonistas P2X3) y terapias no farmacológicas (programas de control de tos, rehabilitación respiratoria, abordaje psicológico). Sus principales características y limitaciones se sintetizan en la tabla 2. Estas opciones deben utilizarse como pruebas terapéuticas de duración limitada, con titulación cuidadosa, monitorización estrecha de efectos adversos y retirada progresiva si no se objetiva un beneficio clínicamente relevante.

Las terapias de control de tos deberían integrarse de forma sistemática en el abordaje de estos pacientes, dado su perfil de eficacia y seguridad. En casos seleccionados puede considerarse la participación en ensayos clínicos con nuevos antitusígenos dirigidos. La derivación a unidades especializadas de tos resulta especialmente útil, al permitir una evaluación más profunda, la utilización de herramientas avanzadas de monitorización y la integración de intervenciones multidisciplinarias.

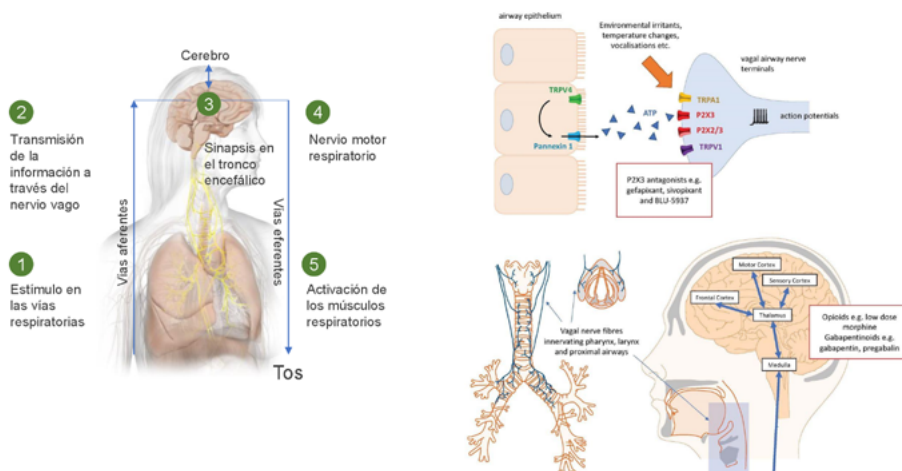
El pronóstico de la tos refractaria es variable: algunos pacientes experimentan mejoría gradual con el tiempo, mientras que otros presentan síntomas persistentes a pesar de múltiples intervenciones. La comunicación abierta, la fijación de metas realistas y el apoyo psicosocial desempeñan un papel central en la mitigación del sufrimiento asociado a esta condición.

### 11. Perspectivas futuras y nuevas terapias

La tos crónica se ha consolidado en los últimos años como una entidad propia, vinculada al síndrome de hipersensibilidad de la tos y a una serie de rasgos tratables definidos. Este cambio de paradigma ha impulsado el desarrollo de fármacos dirigidos frente a dianas específicas del arco reflejo tusígeno, así como estrategias de medicina personalizada basadas en biomarcadores y en un fenotipado clínico más preciso.

**Figura 2.** Esquema simplificado del arco reflejo de la tos y principales dianas terapéuticas emergentes. Tomada de referencia: PARKER SM, EVANS HJ, McGARVEY L, et al. (2023). “British Thoracic Society Clinical Statement on chronic cough in adults.” *Thorax*;78(Suppl 6): s3–s19.

**Esquema simplificado del arco reflejo y principales dianas terapéuticas emergentes**



### 11.1. Nuevas dianas terapéuticas

Entre las dianas periféricas, los receptores purinérgicos P2X3, expresados en las terminaciones de las fibras vagales C quimiosensibles, han cobrado especial relevancia. La liberación de ATP por el epitelio de la vía aérea en situaciones de daño o inflamación activa estos receptores y contribuye a la hipersensibilidad tusígena. Los antagonistas selectivos de P2X3 buscan bloquear esta señalización y reducir la excitabilidad de las vías aferentes implicadas en la tos crónica refractaria o inexplicada.

El gefapixant es el primer antagonista de P2X3 con ensayos de fase avanzada positivos en tos crónica refractaria o inexplicada, con reducciones significativas de la frecuencia de tos y mejoría de escalas de severidad, aunque con un efecto absoluto moderado y un perfil de seguridad dominado por alteraciones del gusto. Se están desarrollando antagonistas de nueva generación con el objetivo de mantener la eficacia reduciendo la incidencia de disgeusia.

Además de los receptores P2X3, se han explorado otras dianas como los canales TRPV1 y TRPA1, los receptores de neuroquinina-1 o ciertos canales de sodio dependientes de voltaje. Aunque algunos de estos compuestos han mostrado señales de eficacia en estudios iniciales, los resultados globales han sido hasta ahora insuficientes para su incorporación a la práctica clínica.

Estos conceptos pueden representarse de forma esquemática en una figura que sitúe las distintas dianas a lo largo del arco reflejo de la tos y muestre la posición de los nuevos antagonistas P2X3 en desarrollo.

### **11.2. Biomarcadores y fenotipado de la tos crónica**

El desarrollo de biomarcadores en tos crónica persigue estratificar mejor a los pacientes, predecir la respuesta al tratamiento y diferenciar fenotipos o endotipos con bases fisiopatológicas distintas.

Los biomarcadores de inflamación tipo 2 (eosinófilos en sangre, FeNO, esputo eosinofílico) ayudan a identificar a los pacientes con tos asociada a asma o bronquitis eosinofílica no asmática, que suelen responder a corticoides inhalados y, en determinados contextos, a terapias biológicas indicadas para el asma grave.

Los cuestionarios específicos de tos y las escalas de calidad de vida relacionadas con la tos actúan como biomarcadores clínicos centrados en el paciente. Herramientas como el Leicester Cough Questionnaire o las escalas visuales analógicas de severidad permiten cuantificar de forma reproducible la carga de enfermedad y el impacto de las intervenciones.

Los sistemas de monitorización objetiva de la tos, basados en dispositivos portátiles o aplicaciones capaces de identificar y contabilizar episodios de tos, representan un biomarcador digital emergente. Aunque su uso rutinario es todavía limitado, ofrecen la posibilidad de disponer de medidas objetivas y continuas de la frecuencia de tos, con aplicaciones potenciales en la investigación y en el seguimiento individualizado.

La combinación de biomarcadores inflamatorios, clínicos y digitales abre la puerta a un fenotipado más preciso de la tos crónica y a una medicina más personalizada.

### 11.3. Inteligencia artificial y herramientas digitales

La inteligencia artificial (IA) y las herramientas digitales están empezando a desempeñar un papel creciente en la medicina respiratoria. En el ámbito de la tos crónica, se han desarrollado algoritmos de reconocimiento de patrones sonoros capaces de distinguir la tos de otros ruidos ambientales y de clasificar diferentes tipos de tos en función de sus características acústicas. Estas tecnologías permiten cuantificar la tos de manera automatizada y podrían integrarse en plataformas de telemonitorización.

Los modelos de aprendizaje automático pueden ayudar a identificar patrones clínicos complejos combinando variables clínicas, funcionales, radiológicas y de laboratorio, lo que facilita la detección de fenotipos específicos y orienta hacia tratamientos más precisos. Las aplicaciones móviles y plataformas web que integran diarios de síntomas, cuestionarios de calidad de vida, registro de tratamientos y eventos clínicos ofrecen, además, una oportunidad para mejorar la comunicación médico-paciente y favorecer la autogestión guiada.

Aunque muchas de estas iniciativas se encuentran aún en fases de desarrollo o validación, es previsible que en los próximos años la IA y las tecnologías digitales complementen la valoración clínica clásica y se integren en el trabajo de las consultas especializadas de tos.

### 11.4. Modelos asistenciales y líneas de investigación futuras

La complejidad de la tos crónica y su frecuente carácter refractario justifican el desarrollo de modelos asistenciales específicos y de líneas de investigación bien estructuradas. Las consultas monográficas o unidades de tos crónica, con coordinación entre Neumología, Alergología, ORL, Digestivo, Atención Primaria y Salud Mental, permiten reducir la variabilidad, mejorar la continuidad asistencial y canalizar los casos complejos hacia equipos con experiencia.

En investigación, persisten múltiples preguntas abiertas: la necesidad de definir mejor los fenotipos y endotipos de tos, la identificación de biomarcadores predictivos de respuesta a neuromoduladores y antagonistas P2X3, la evaluación de estrategias combinadas de tratamiento en condiciones de práctica real y la clarificación del peso de factores como el sexo, la edad, la obesidad, los trastornos del sueño o los aspectos psicoemocionales en la perpetuación de la tos.

La creación de registros multicéntricos y redes de colaboración entre unidades especializadas de tos crónica ofrece una base sólida para avanzar en la caracterización de la enfermedad, identificar necesidades no cubiertas y acelerar la traslación de la investigación a la práctica clínica.

## 12. Conclusiones

La tos crónica es un síndrome frecuente, infradiagnosticado y con un notable impacto en la calidad de vida, comparable al de otras enfermedades respiratorias crónicas. Su abordaje ha cambiado desde el modelo clásico de “tríada etiológica” hacia un paradigma centrado en la hipersensibilidad del reflejo de la tos y en la identificación de rasgos tratables clínicos y fisiopatológicos.

Las guías internacionales (ERS, BTS) y la normativa SEPAR coinciden en la necesidad de una evaluación estructurada, que incluya anamnesis dirigida, exploración física, radiografía de tórax, espirometría y un cribado sistemático de las causas frecuentes (asma/eosinofilia, vía aérea superior, reflujo, fármacos, tabaquismo), reservando las pruebas avanzadas y la derivación a consultas especializadas para los casos refractarios o complejos.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la tos crónica se entiende hoy como un trastorno neuroinmune con sensibilización periférica y central, que comparte mecanismos con el dolor crónico. Este concepto explica la disociación frecuente entre hallazgos estructurales modestos y síntomas muy limitantes, y justifica el desarrollo de terapias dirigidas sobre vías neuronales específicas.

En los pacientes con tos crónica refractaria o inexplicada, los tratamientos neuromoduladores (gabapentina, pregabalina) y la terapia logopédica/rehabilitadora de la tos han demostrado una discreta mejoría en la frecuencia de la tos crónica y en la calidad de vida de estos pacientes, observándose limitaciones en su tolerabilidad y disponibilidad.

Los antagonistas P2X3 (como gefapixant) y otras moléculas en investigación representan una nueva clase de fármacos diana con eficacia demostrada en ensayos fase 3 y confirmada en metaanálisis en red, si bien persisten retos como es la aparición de efectos secundarios (disgeusia) y en la identificación de la población candidata ideal.

Finalmente, la organización de consultas expertas de tos crónica, con circuitos claros de derivación desde Atención Primaria y otras especialidades, son clave para optimizar el diagnóstico, reducir pruebas innecesarias y ofrecer un manejo personalizado en los casos de mayor complejidad. El futuro inmediato pasa por integrar biomarcadores, fenotipado más preciso e inteligencia artificial en la estratificación y el seguimiento de estos pacientes.

### 13. Bibliografía recomendada

- 1) BIRRING, S.S., PRUDON, B., CARR, A.J., et al. (2003). «Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ)», *Thorax* 58(4), pp. 339–343.
- 2) CHAMBERLAIN, S.A.F., GARROD, R., DOURI, A., et al. (2015). «The impact of chronic cough: a cross-sectional European survey», *Lung* 193(3), pp. 401–408.
- 3) DOMINGO, C., GONZÁLVIZ, J., DÁVILA, I., et al. (2023). «Basic assessment of chronic cough in primary care and referral pathways of patients to different specialists», *Therapeutic Advances in Respiratory Disease* 17, pp. 17534666231175144.
- 4) GIBSON, P.G., VERTIGAN, A.E. (2015). «Management of chronic refractory cough», *BMJ* 351, pp. h5590.
- 5) MARTÍNEZ MESA, A., GÓMEZ RODRÍGUEZ, B., SÁNCHEZ ÁLVAREZ, E.F., VELASCO GARRIDO, J.L. (2023). «Estudio del paciente con tos crónica», en SOTO CAMPOS, J.G. (coord.), *Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología*, 4ª ed., Madrid: Editorial Médica Panamericana, pp. 239–247.
- 6) MAZZONE, S.B., McGARVEY, L.P. (2021). «Mechanisms and rationale for targeted therapies in refractory and unexplained chronic cough», *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 109(3), pp. 619–636.
- 7) McGARVEY, L.P., BIRRING, S.S., MORICE, A.H., et al. (2022). «Efficacy and safety of gefapixant, a P2X3 receptor antagonist, in refractory chronic cough and unexplained chronic cough (COUGH-1 and COUGH-2): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials», *The Lancet* 399(10328), pp. 909–923.

- 8) MORICE, A.H., FARUQI, S., WRIGHT, C.E., et al. (2011). «Cough hypersensitivity syndrome: a distinct clinical entity», *Lung* 189(1), pp. 73–79.
- 9) MORICE, A.H., DICPINIGAITIS, P.V., MCGARVEY, L., BIRRING, S.S. (2021). «Chronic cough: new insights and future prospects», *European Respiratory Review* 30(162), pp. 210127.
- 10) MORICE, A.H., MILLQVIST, E., BIEKSIENE, K., et al. (2020). «ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children», *European Respiratory Journal* 55(1), pp. 1901136.
- 11) PACHECO, A., DE DIEGO, A., DOMINGO, C., et al. (2015). «Tos crónica. Normativa SEPAR», *Archivos de Bronconeumología* 51(11), pp. 579–589.
- 12) PARKER, S.M., EVANS, H.J., MCGARVEY, L., et al. (2023). «British Thoracic Society clinical statement on chronic cough in adults», *Thorax* 78(supl. 6), pp. s3–s19.
- 13) RYAN, N.M., BIRRING, S.S., GIBSON, P.G. (2012). «Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial», *The Lancet* 380(9853), pp. 1583–1589.
- 14) RYAN, N.M., VERTIGAN, A.E., BIRRING, S.S. (2018). «An update and systematic review on drug therapies for the treatment of refractory chronic cough», *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 19(7), pp. 687–711.
- 15) SONG, W.J., CHANG, Y.S., FARUQI, S., et al. (2015). «The global epidemiology of chronic cough in adults: a systematic review and meta-analysis», *European Respiratory Journal* 45(5), pp. 1479–1481.
- 16) VERTIGAN, A.E., THEODOROS, D.G., GIBSON, P.G., WINKWORTH, A.L. (2006). «Efficacy of speech pathology management for chronic cough: a randomised placebo-controlled trial of treatment efficacy», *Thorax* 61(12), pp. 1065–1069.
- 17) VERTIGAN, A.E., KAPELA, S.L., RYAN, N.M., et al. (2016). «Pregabalin and speech pathology combination therapy for refractory chronic cough: a randomised controlled trial», *Chest* 149(3), pp. 639–648.
- 18) ZHENG, Z., HUANG, J., XIANG, Z., et al. (2023). «Efficacy and safety of pharmacotherapy for refractory or unexplained chronic cough: a systematic review and network meta-analysis», *EClinicalMedicine* 59, pp. 102100.

## CAPÍTULO 6

# DERMATITIS ATÓPICA: MANEJO INTEGRAL Y NOVEDADES TERAPÉUTICAS

MANUEL GALÁN GUTIÉRREZ  
*FEA Dermatología. Hospital Reina Sofía. Córdoba*

## Resumen

La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, de elevada prevalencia y curso heterogéneo, que debe entenderse actualmente como un trastorno sistémico complejo en el que interactúan alteraciones de la barrera cutánea, desregulación inmunitaria, disbiosis del microbioma y mecanismos neuroinflamatorios responsables del prurito. Su impacto trasciende la esfera dermatológica, afectando de forma significativa a la calidad de vida, el sueño, la salud mental y el funcionamiento social, especialmente en población pediátrica y en formas moderadas o graves. Los avances en genética, inmunología y biología cutánea han permitido identificar ejes inflamatorios clave, fundamentalmente mediados por citocinas tipo 2, así como comprender la diversidad de fenotipos clínicos según edad y contexto. El diagnóstico es esencialmente clínico y debe apoyarse en una evaluación integral que incluya comorbilidades atópicas, infecciosas y psicosociales. El manejo óptimo se basa en una estrategia escalonada que combina educación terapéutica, cuidados de la piel, tratamientos tópicos y, en casos seleccionados, terapias sistémicas. La introducción de terapias dirigidas, como los biológicos anti-IL-4/IL-13 y los inhibidores de JAK, ha transformado el pronóstico de la enfermedad, permitiendo alcanzar objetivos de control sostenido antes inalcanzables. El futuro de la dermatitis atópica se orienta hacia un abordaje cada vez más personalizado y precoz.

## Palabras clave (Vancouver)

Dermatitis atópica, prurito, barrera cutánea, inflamación tipo 2, terapias biológicas, inhibidores de JAK.

## Abstract

*Atopic dermatitis is a chronic inflammatory skin disease with high prevalence and marked clinical heterogeneity, currently recognized as a complex systemic disorder involving skin barrier dysfunction, immune dysregulation, microbiome imbalance, and neuroinflammatory mechanisms underlying pruritus. Its burden extends beyond the skin, significantly impairing quality of life, sleep, mental health, and social functioning, particularly in pediatric patients and in moderate-to-severe disease. Advances in genetics, immunology, and cutaneous biology have identified key inflammatory pathways, predominantly driven by type 2 cytokines, and have clarified the diversity of clinical phenotypes across different ages and populations. Diagnosis remains primarily clinical and requires a comprehensive assessment of associated atopic, infectious, and psychosocial comorbidities. Optimal management relies on a stepwise approach combining patient education, skin care measures, topical therapies, and, when indicated, systemic treatment. The advent of targeted therapies, including anti-IL-4/IL-13 biologics and Janus kinase inhibitors, has profoundly changed disease outcomes, enabling sustained disease control previously unattainable. Future management of atopic dermatitis is moving toward earlier intervention and increasingly personalized therapeutic strategies.*

## Keywords (Vancouver)

*Atopic dermatitis, pruritus, skin barrier, type 2 inflammation, biologic therapies, JAK inhibitors.*

## 1. Introducción

La dermatitis atópica (DA) es una de las enfermedades inflamatorias crónicas de la piel más frecuentes y mejor caracterizadas desde un punto de vista clínico, pero al mismo tiempo una de las más complejas en cuanto a su fisiopatología y manejo. Tradicionalmente se ha definido como una dermatosis inflamatoria crónica o crónicamente recurrente, con base genética, asociada a múltiples desencadenantes y caracterizada por la presencia de eccema, prurito intenso y piel seca. Sin embargo, la visión actual va más allá de esta definición clásica y entiende la DA como un trastorno sistémico en el que participan de manera estrecha la barrera cutánea, el sistema inmunitario, el microbioma y el sistema nervioso central y periférico.

Desde el punto de vista del paciente y su familia, la DA está lejos de ser «solo un problema de piel», ya que los brotes repetidos, el prurito intenso, la alteración del sueño, la visibilidad de las lesiones y las limitaciones en la vida diaria condicionan una carga física y emocional considerable, con impacto en la calidad de vida comparable al observado en otras enfermedades crónicas sistémicas. En la edad pediátrica, además, la enfermedad repercute en el desarrollo neurocognitivo, el crecimiento, la socialización, el rendimiento escolar y la dinámica familiar.

En las últimas dos décadas se ha producido un avance extraordinario en el conocimiento de la enfermedad. La descripción de mutaciones en el gen de la filagrina, la caracterización de diferentes ejes inflamatorios (Th2, Th17, Th22, Th1), el reconocimiento del papel central del microbioma y la identificación de citocinas clave han permitido una comprensión mucho más fina de la DA. Paralelamente, el desarrollo de nuevas terapias dirigidas –biológicos e inhibidores de JAK– ha transformado el panorama terapéutico y ha permitido alcanzar objetivos de control clínico que hasta hace pocos años eran impensables.

Este capítulo tiene como objetivo ofrecer una visión actualizada y práctica de la DA, integrando la información sobre epidemiología, factores de riesgo, fisiopatología, clínica, diagnóstico, comorbilidades y tratamiento, con especial énfasis en el manejo integral y en las novedades terapéuticas disponibles en la actualidad y el pipeline en desarrollo.

## 2. Epidemiología y carga de enfermedad

La DA es una enfermedad de inicio predominantemente pediátrico. En los países industrializados, las series epidemiológicas sitúan su prevalencia en la infancia entre el 10 y el 25 %, con un pico máximo de incidencia en los primeros años de vida. En la edad adulta, la prevalencia se sitúa entre el 2 y el 8 %, si bien estos valores pueden infraestimar el peso real de las formas de inicio adulto y de la enfermedad persistente desde la infancia.

Clásicamente se consideraba que la mayoría de los niños «superaban» la DA antes de la adolescencia. Hoy sabemos que el curso es más heterogéneo: una proporción relevante de pacientes mantiene actividad en la edad adulta, ya sea en forma de brotes recurrentes o de enfermedad leve persistente, y hasta una cuarta parte de los adultos con DA tienen un inicio de la enfermedad exclusivo en la edad adulta. Estas formas de inicio tardío pueden presentar fenotipos clínicos diferentes (por ejemplo, predominio de afectación de manos, cabeza y cuello) y plantear dudas diagnósticas al principio.

Existen diferencias geográficas importantes. Las prevalencias más elevadas se registran en países con renta alta y estilo de vida occidentalizado, mientras que en áreas rurales o en países con menor grado de urbanización las cifras suelen ser más bajas. Dentro de un mismo país, se ha descrito mayor prevalencia en zonas urbanas frente a rurales, y en determinados entornos se ha observado una estabilización de la incidencia tras décadas de aumento continuo, lo que sugiere un posible «techo» epidemiológico.

Desde la perspectiva de la carga de enfermedad, la DA ocupa uno de los primeros puestos entre las enfermedades dermatológicas en términos de años vividos con discapacidad. El prurito crónico, el dolor de las lesiones fisuradas, la necesidad de tratamientos diarios prolongados, el estigma social y la alteración del sueño contribuyen a un deterioro importante de la calidad de vida tanto del paciente como de su familia. En niños, los despertares nocturnos afectan al rendimiento escolar y al estado de ánimo, y en los adultos repercuten sobre la productividad laboral y la salud mental.

### 3. Factores de riesgo y bases de la enfermedad

La DA se entiende hoy como el resultado de la interacción entre una predisposición genética y múltiples factores ambientales, modulados a su vez por fenómenos epigenéticos a lo largo de la vida.

#### 3.1. Antecedentes familiares y atopía

El antecedente familiar de atopía es el factor de riesgo más consistente y mejor documentado. La presencia de DA, asma, rinitis alérgica o alergia alimentaria en uno de los progenitores aumenta significativamente la probabilidad de que el niño desarrolle DA; si ambos progenitores son atópicos, el riesgo se incrementa de forma notable. Cuando el antecedente familiar específico es de DA, el riesgo es aún mayor y se ha estimado que se multiplica entre 3 y 5 veces.

Este fuerte componente familiar se explica, al menos en parte, por la agregación de variantes genéticas relacionadas con la función de barrera, la respuesta inmunitaria y la regulación de la inflamación, pero también por factores compartidos del entorno familiar, hábitos de higiene, exposición a alérgenos y patrones dietéticos.

#### 3.2. Factores prenatales y perinatales

Diversos estudios han destacado la influencia de factores prenatales sobre el riesgo posterior de DA. El estrés materno durante el embarazo, la ansiedad o la depresión, el consumo de tabaco y alcohol, la exposición a determinados fármacos (por ejemplo, antibióticos) y ciertas infecciones se han asociado a mayor incidencia de DA en la descendencia.

El tipo de parto y la colonización microbiana temprana también parecen desempeñar un papel. El parto por cesárea se ha relacionado con un mayor riesgo de enfermedades atópicas en general, posiblemente por una colonización inicial distinta del tracto gastrointestinal y de la piel del recién nacido. La lactancia materna, por su parte, se ha asociado de forma variable con la protección frente a la DA; aunque los resultados no son uniformes, se considera en general una estrategia beneficiosa para la salud global del niño.

### 3.3. Factores ambientales y «teoría de la higiene»

La «teoría de la higiene» propone que la menor exposición a microorganismos en los primeros años de vida, consecuencia de estilos de vida más higiénicos, urbanización y menor contacto con entornos rurales y animales, favorece una maduración incompleta de la respuesta inmunitaria y una tendencia a respuestas Th2 hiperreactivas.

Los niños que crecen en entornos rurales, con contacto frecuente con animales de granja y una mayor diversidad microbiana ambiental, presentan menor prevalencia de DA y otras enfermedades atópicas. De forma paralela, dietas pobres en fibra, ricas en alimentos ultraprocesados, el sedentarismo y la exposición a contaminantes atmosféricos se han asociado a mayor riesgo y peor control de la enfermedad.

La suma de estos factores contribuye a un contexto «atopigénico» sobre el que actúa la susceptibilidad genética individual.

## 4. Fisiopatología

La DA es un modelo paradigmático de enfermedad multifactorial. Su fisiopatología se articula en torno a cuatro ejes principales: susceptibilidad genética, disfunción de la barrera cutánea, desregulación inmunitaria y alteraciones del microbioma, a los que se añade, de forma muy relevante, la neurobiología del prurito.

### 4.1. Susceptibilidad genética

Los estudios de asociación genómica han identificado múltiples loci relacionados con la DA, pero uno de ellos destaca claramente: el gen de la filagrina (*FLG*). La filagrina es una proteína estructural clave del estrato córneo que participa en la agregación de los filamentos de queratina y en la formación de los factores naturales de hidratación. Las mutaciones con pérdida de función en *FLG* se asocian a una barrera cutánea más permeable, a mayor pérdida transepidérmica de agua y a mayor riesgo de sensibilización frente a alérgenos.

Los pacientes con mutaciones nulas en *FLG* tienden a desarrollar DA más precoz, más grave y más persistente en la edad adulta, así como una mayor probabilidad

de asma y alergia alimentaria. Sin embargo, es importante subrayar que solo una parte de los pacientes con DA –aproximadamente un 20 % de los casos leves-moderados– presentan mutaciones en *FLG*, y que más de la mitad de las personas portadoras nunca desarrollan clínica compatible con DA. Por tanto, las mutaciones en *FLG* no son ni necesarias ni suficientes para explicar la enfermedad.

Además de *FLG*, se han descrito variantes en genes que codifican proteínas de las uniones estrechas (como claudina-1), en genes que regulan la respuesta Th2 (IL4, IL13, IL5) y en otros relacionados con la inmunidad innata, los receptores tipo Toll-like o la respuesta al interferón. El conjunto de estas variantes genera un terreno de susceptibilidad sobre el que los factores ambientales actúan como desencadenantes o moduladores de la expresión clínica.

La epigenética añade una capa más de complejidad: modificaciones del ADN y de las histonas inducidas por factores ambientales (nutrición, tabaco, infecciones, estrés) pueden modular la expresión de genes implicados en la DA, lo que ayuda a explicar la variabilidad entre individuos con perfiles genéticos similares.

En la figura 1 se incluyen se resumen las principales mutaciones descritas, así como la proteína funcional alterada.

#### 4.2. Disfunción de la barrera cutánea

La barrera epidérmica es esencial para mantener la homeostasis hídrica y para proteger frente a agresiones físicas, químicas y microbianas. En la DA, la barrera está alterada incluso en áreas de piel clínicamente sana.

Entre las alteraciones descritas destacan:

- Reducción de la expresión de filagrina y de sus productos de degradación
- Disminución de ceramidas y cambios en la proporción de lípidos intercorneocitarios
- Aumento del pH cutáneo, que favorece la actividad de proteasas y altera la organización del estrato córneo
- Reducción de proteínas de las tight junctions, como claudina-1, en la capa granulosa

Estas alteraciones se asocian a un incremento de la pérdida transepidermica de agua, a mayor penetración de alérgenos, irritantes y microorganismos, y a una activación de la inmunidad innata con liberación de alarminas como TSLP, IL-25

**Figura 1.** Principales alteraciones genéticas descritas en DA junto a la función alterada

### Barrera cutánea

Gen	Proteína funcional
<i>FLG</i>	Filaggrin; Proteína estructural epidérmica
<i>SPINK5</i>	LEKTI (lymphoepithelial kazal type 5 serine inhibition); Inhibición de la proteinasa
<i>CLDN1</i>	Caudin-1; tight junction protein
<i>COL29A1</i>	Collagen XXIX A1; Colágeno dérmico
<i>OVOL1</i>	OVO-homolog-like 1, represor de transcripción, diferenciación epidérmica
<i>ACTL9</i>	Actin-like protein 9; Proteína estructural

### Inmunidad adaptativa

Gen	Proteína funcional
<i>KIF3A</i>	Kinesin-like protein-3A; movimiento ciliar; flanqueo de genes IL-4/13
<i>IL13</i>	IL-13, citocina T <sub>H</sub> 2, producción IgE
<i>IL13R</i>	IL-13 receptor, desarrollo T <sub>H</sub> 2, producción IgE
<i>IL4R</i>	IL-4 receptor, desarrollo T <sub>H</sub> 2, producción IgE
<i>STAT6</i>	Molécula asociada a señalización T <sub>H</sub> 2
<i>TSLP</i>	Thymic stromal lymphopoietin; desarrollo T <sub>H</sub> 2
<i>HRH4</i>	Receptor Histamina H4

### Inmunidad innata

Gen	Proteína funcional
<i>NOD1</i>	Nucleotide-binding oligomerization domains; reconocimiento de patógenos intracelulares
<i>CARD15</i>	Reconocimiento de patógenos intracelulares
<i>TIRAP</i>	Toll-like-IL-1 adaptor protein
<i>TLR2</i>	Toll-like receptor-2; Staphylococcal lipoteichoic acid
<i>TLR9</i>	Toll-like receptor-9; Respuesta inmune antiviral

e IL-33. Estas alarminas, a su vez, activan células dendríticas y linfocitos T, promoviendo la respuesta Th2 característica de la DA.

Resulta interesante señalar que la propia inflamación Th2, a través de citoquinas como IL-4 e IL-13, puede empeorar la función barrera disminuyendo la expresión de filagrina y de otras proteínas estructurales, lo que contribuye a un círculo vicioso barrera–inflamación difícil de romper si no se interviene de forma adecuada.

### 4.3. Respuesta inmunológica

Desde el punto de vista inmunológico, la DA se ha considerado clásicamente una enfermedad Th2. En efecto, la mayoría de los pacientes presentan un claro predominio de citocinas tipo 2 (IL-4, IL-13, IL-5, IL-31), una Ig E total elevada y eosinofilia periférica en un porcentaje significativo de casos. Sin embargo, los estudios más recientes han mostrado un panorama más complejo en el que participan también otras vías:

- Th22, relacionada con la cronicidad y la liquenificación
- Th17, especialmente relevante en determinados fenotipos pediátricos y en pacientes de origen asiático
- Th1, que puede ganar peso en fases tardías o más crónicas de la enfermedad

Esta diversidad de vías inflamatorias se expresa de manera diferente según la edad (niños frente a adultos), el tipo de piel y el origen étnico. En líneas generales, puede decirse que:

- En lactantes y niños pequeños predomina claramente el eje Th2, con participación variable de Th17
- En adultos europeos se observa una combinación de Th2 y Th22
- En poblaciones asiáticas se ha descrito un perfil más «psoriasisiforme», con mayor participación de Th17 y Th22, además de Th2

La relevancia clínica de estos hallazgos radica en que permiten comprender por qué diferentes pacientes responden de manera distinta a un mismo tratamiento y justifican el desarrollo de terapias dirigidas a dianas específicas como IL-4/13, IL-13 o IL-31.

#### 4.4. Microbioma cutáneo

El microbioma cutáneo desempeña un papel central en la salud de la piel y en la regulación de la inmunidad local. En la DA se ha descrito una reducción de la diversidad microbiana y una colonización predominante por *Staphylococcus aureus*, especialmente en las lesiones agudas. La presencia de *S. aureus* no es un simple hallazgo acompañante: este microorganismo produce toxinas que actúan como superantígenos, estimulando de manera intensa linfocitos T y aumentando la inflamación.

Además, la colonización por *S. aureus* contribuye a empeorar la función barrera mediante la producción de proteasas y la alteración de los lípidos epidérmicos, lo que a su vez favorece una mayor colonización y perpetúa el círculo vicioso. La disminución de bacterias comensales como *Staphylococcus epidermidis* o ciertas especies de *Cutibacterium* se asocia a una menor capacidad reguladora y a un aumento de la inflamación.

El control de la inflamación mediante terapias dirigidas (por ejemplo, dupilumab o los biológicos anti-IL-13) se ha asociado a una restauración parcial de la diversidad microbiana, lo que sugiere que el equilibrio microbiológico es tanto causa como consecuencia del estado inflamatorio cutáneo.

#### 4.5. Neurobiología del prurito

El prurito es el síntoma más característico y, a menudo, el más incapacitante en la DA. Su fisiopatología no se limita a la histamina; de hecho, en la DA el prurito es fundamentalmente no histaminérgico y responde pobremente a antihistamínicos clásicos.

Los pruritógenos clave incluyen:

- Citocinas como IL-31, IL-4, IL-13 y TSLP
- Neuropeptidos liberados por queratinocitos y fibras nerviosas
- Mediadores liberados en el contexto de la inflamación crónica

Estas moléculas actúan sobre un subconjunto de fibras C sensoriales específicas para el prurito, cuyos cuerpos neuronales se sitúan en los ganglios de la raíz dorsal. Desde allí, la señal se transmite a través de la médula espinal

hacia diferentes regiones del cerebro que procesan la sensación de picor y la respuesta emocional asociada. El rascado, a su vez, activa mecanorreceptores y produce alivio transitorio, pero también daña la barrera, perpetúa la inflamación y estimula la liberación de nuevos pruritógenos, lo que cierra el círculo picor-rascado.

La identificación de IL-31 y TSLP como mediadores clave del prurito ha abierto la puerta a terapias específicamente dirigidas contra estas vías, como nemolizumab (anti-IL-31R) o la inhibición de JAK1, con resultados muy prometedores en la reducción rápida e intensa del prurito.

## 5. Manifestaciones clínicas y fenotipos

### 5.1. Presentación según la edad

La DA se caracteriza por una gran heterogeneidad clínica. La morfología de las lesiones, su distribución y su curso cambian a lo largo de la vida, lo que ha dado lugar a la descripción de tres grandes etapas:

- **Etapa del lactante:** suele iniciarse entre los 3 y los 6 meses de edad, con lesiones eritematosas, exudativas y con vesiculación, que afectan a mejillas, frente, cuero cabelludo y superficies extensoras de las extremidades, respetando habitualmente la zona del pañal. El prurito se manifiesta por inquietud, llanto y alteración del sueño.
- **Etapa infantil:** a partir de los 2 años, las lesiones tienden a hacerse más secas, con placas eritemato-descamativas y signos de liquenificación, predominando en pliegues de flexión (fosas antecubitales, huecos poplíteos, cuello, muñecas, tobillos). La xerosis generalizada es muy llamativa y el rascado puede condicionar excoりaciones y sobreinfección.
- **Etapa adolescente-adulta:** la distribución puede hacerse más difusa o presentarse en fenotipos específicos: afectación cabeza-cuello, eccema de manos, dermatitis de pezón, eccema de párpados o prurigo atópico. La liquenificación crónica es frecuente y el impacto estético y funcional (por ejemplo, en manos o cara) puede ser considerable.

## 5.2. Fenotipos clínicos especiales

Además de la clasificación por edades, se han descrito diversos fenotipos clínicos:

- **Fenotipo cabeza–cuello:** predominio de lesiones en cara, cuello y parte superior del tronco, con marcada afectación de párpados. Es frecuente en adultos y puede asociarse a síntomas oculares.
- **Eccema de manos:** puede ser la manifestación principal en adultos, con fisuras dolorosas, eritema y descamación. A menudo se superpone con dermatitis de contacto irritativa o alérgica.
- **Prurigo atópico:** caracterizado por pápulas y nódulos excoriados intensamente pruriginosos, de curso crónico, que pueden afectar de forma importante a la calidad de vida.
- **Eccema numular:** placas en forma de moneda, muy pruriginosas, habitualmente en extremidades.
- **Eccema folicular:** predominio de pápulas foliculares, más frecuente en pacientes asiáticos y afrodescendientes.

El reconocimiento de estos fenotipos es relevante porque algunos de ellos se han asociado a perfiles inmunológicos específicos (por ejemplo, mayor participación de Th17 en el fenotipo asiático) y pueden condicionar la elección de tratamiento.

## 5.3. Evaluación de la severidad

Para la práctica clínica diaria y especialmente para ensayos clínicos y monitorización, se dispone de múltiples índices que permiten evaluar la severidad de la DA:

- **EASI (Eczema Area and Severity Index):** combina la extensión y la intensidad de las lesiones. Es la escala más utilizada en ensayos clínicos.
- **SCORAD / SCORAD objetivo:** incluye parámetros de extensión, intensidad y síntomas subjetivos (prurito, alteración del sueño).
- **POEM (Patient-Oriented Eczema Measure):** cuestionario centrado en la percepción del paciente sobre la actividad de su enfermedad.
- **DLQI / CDLQI:** índices de calidad de vida en adultos y niños, respectivamente.

Estas herramientas son útiles para definir la gravedad (leve, moderada o grave), guiar el tratamiento y monitorizar la respuesta, especialmente cuando se valora la introducción de terapias sistémicas o dirigidas.

## 6. Diagnóstico

### 6.1. Criterios diagnósticos

El diagnóstico de la DA es fundamentalmente **clínico**. Se basa en la presencia de un eccema crónico o recurrente, prurito intenso, xerosis y una distribución característica de las lesiones, en un contexto de atopía personal o familiar. Los criterios de Hanifin y Rajka constituyen el sistema clásico de referencia, con criterios mayores (prurito, morfología típica, cronicidad, historia atópica) y una lista extensa de criterios menores (tabla 1). Aunque muy completos, su aplicación en la práctica diaria es limitada por su complejidad, por ello, se han descrito unas normas diagnósticas alternativas que pueden ayudar a establecer dicho diagnóstico (tabla 2).

En la práctica, el clínico se apoya en:

- Historia de prurito crónico
- Presencia de lesiones eccematosas típicas
- Distribución característica según la edad
- Xerosis generalizada
- Historia personal o familiar de enfermedades atópicas

No disponemos en la actualidad de un biomarcador único que permita distinguir con certeza la DA de otras dermatosis eccematosas. La Ig E total elevada, la eosinofilia periférica o la presencia de Ig E específicas pueden apoyar el diagnóstico y ayudar a identificar el perfil extrínseco, pero no son exclusivos de la enfermedad.

### 6.2. Formas extrínseca e intrínseca

Se ha propuesto la distinción entre formas «extrínsecas» e «intrínsecas» de DA en función de la elevación o no de la Ig E total y la presencia de sensibilizaciones alérgicas:

**Tabla 1.** Criterios de Hanifin y Rajka

<b>CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA DA</b>
<p><b>Criterios primarios (3 de 4)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prurito</li> <li>• Morfología y distribución típicas</li> <li>• Evolución crónica o crónica recidivante</li> <li>• Antecedentes familiares o personales de atopía</li> </ul>
<p><b>Criterios secundarios (3 de 23)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Xerosis</li> <li>• Ictiosis/hiperlinealidad/queratosis folicular</li> <li>• Hipersensibilidad reactiva tipo I en pruebas cutáneas</li> <li>• IgE sérica elevada</li> <li>• Edad precoz de comienzo</li> <li>• Tendencia a infecciones cutáneas</li> <li>• Dermatitis inespecífica de manos y pies</li> <li>• Eczema del pezón</li> <li>• Queilitis</li> <li>• Conjuntivitis recurrente</li> <li>• Pliegue infraorbitario de Dennie-Morgan</li> <li>• Queratocono</li> <li>• Catarata subcapsular anterior</li> <li>• Ojeras</li> <li>• Palidez/eritema facial</li> <li>• Pitiriasis alba</li> <li>• Pliegues cervicales anteriores</li> <li>• Prurito con el sudor</li> <li>• Intolerancia a la lana y disolventes lipídicos</li> <li>• Acentuación perifolicular</li> <li>• Intolerancia alimentaria</li> <li>• Curso influido por factores ambientales o emocionales</li> <li>• Dermografismo blanco retardado</li> </ul>

- **DA extrínseca:** Ig E total elevada, frecuentemente con sensibilización a neuroalérgenos y/o alimentos, antecedente familiar de atopía y mayor frecuencia de mutaciones en *FLG*. Representa la mayoría de los casos.
- **DA intrínseca:** Ig E total normal o ligeramente elevada, sin sensibilización demostrable, con mayor predominio de mujeres y, en algunos estudios, inicio más tardío y menor pérdida transepidérmica de agua.

**Tabla 2.** Normas diagnósticas de la dermatitis atópica

NORMAS DIAGNÓSTICAS DE LA DA
<p><b>Debe existir:</b> Enfermedad cutánea pruriginosa</p> <p><b>A la que se debe sumar 3 o más de los siguientes:</b> Antecedentes de afectación cutánea de pliegues, tobillos y cuello (o mejillas en &lt;10 años) Antecedentes personales de asma o fiebre del heno (o atopía en familiar de 1<sup>er</sup> grado en &lt;4 años) Antecedentes de xerosis cutánea en el último año Eczema de flexuras visible (o en mejillas, frente o zonas de extensión en &lt;4 años) Comienzo antes de los 2 años (no útil si el niño es &lt;4 años)</p>

Esta clasificación refleja diferencias inmunológicas y de comorbilidades, pero no implica necesariamente un manejo terapéutico completamente distinto en la práctica diaria.

### 6.3. Dermatitis alérgica de contacto y alérgenos relevantes

Un aspecto de gran relevancia clínica es la posible coexistencia de dermatitis alérgica de contacto (DAC) en pacientes con DA. La DAC puede simular o agravar la DA, especialmente en áreas como manos, labios, párpados o zonas flexurales. Se ha demostrado que la DAC no es exclusivamente una reacción Th1; también participan vías Th2 y Th17, lo que explica en parte su solapamiento clínico con la DA.

Debe sospecharse DAC en pacientes con DA cuando:

- Se observa cambio de patrón clínico, con aparición de lesiones nuevas en localizaciones expuestas a productos concretos (cosméticos, metales, medicamentos tópicos)
- Existe empeoramiento paradójico tras iniciar un nuevo tratamiento tópico, como corticoides, antibióticos locales o emolientes con determinados conservantes
- La afectación se localiza preferentemente en párpados, labios, manos o zonas de roce con prendas o dispositivos

En estos casos, las pruebas epicutáneas están indicadas y tienen un rendimiento diagnóstico relevante. En población pediátrica, los alérgenos más

frecuentemente implicados incluyen cocamidopropil betaína, lanolina, ciertos corticoides tópicos (por ejemplo, tixocortol pivalato), metales como el níquel o el cromo y componentes de plantas (parthenolida).

Además, en los niños, se han descrito una serie de alérgenos emergentes entre los que destacamos: **Acetofenona acino** (alérgeno del año 2021) (biocida presente en espumas utilizadas para la fabricación de espinilleras o zapatos deportivos), que debe sospecharse en eccemas localizados en regiones pretibiales o los pies. **Hidroperóxidos de limoneno y linalool** (se encuentran dentro de las fragancias de uso habitual, presentes hasta en la mitad de productos cosméticos, del hogar y en alimentos en algunos estudios. Su uso más frecuente es como aditivo alimentario, en perfumes y en cosméticos, y sus productos de oxidación, en especial los furanoides, los piranoides y los hidroxiperóxidos, aumentan su capacidad de sensibilizar). **Isobornil acrilato (IBOA)** (los sensores de glucosa FreeStyle Libre, empleados en los pacientes diabéticos, hicieron famoso a este alérgeno. Aunque la evolución de los nuevos sensores no parece contener IBOA, existen otras fuentes de contacto, como protectores de pantalla de dispositivos). **2-hidroximetilmetacrilato (HEMA)**, que es alérgeno que se texta en la sospecha de sensibilización a los acrilatos. El uso extendido de cosmética ungual en forma de uñas acrílicas originó epidemia de casos por sensibilización a acrilatos. Aluminio (alérgeno del año 2022). Los niños se sensibilizan tras la vacunación. Los niños sensibilizados al aluminio pueden sufrir dermatitis de contacto con la exposición a objetos que contienen aluminio (como desodorantes, pasta de dientes, o pigmentos utilizados en el tatuaje). Sin embargo, algunos estudios han demostrado que la alergia de contacto al aluminio puede disminuir o desaparecer con el tiempo, negativizándose hasta en el 77% de los casos siete años después de la prueba epicutánea inicial positiva).

En la figura 2 aparece la serie específica pediátrica europea y americana.

#### 6.4. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la DA es amplio y depende de la edad y la presentación clínica. Incluye, entre otras entidades:

- **Dermatitis seborreica**, especialmente en lactantes.
- **Psoriasis**, en particular las formas en gota o las de localización flexural.
- **Dermatofitosis**.

**Figura 2.** Series de pruebas epicutaneas pediátricas

Serie pediátrica americana		Serie pediátrica europea
1. Sulfato de níquel	25. Mezcla parabenos	1. Sulfato de níquel
2. Quaternium-15	26. Mezcla Tiuram	2. Cocamidopropil betaina
3. Neomicina	27. Bronopol	3. Cloruro cobalto
4. Bálsamo del Perú	28. Lactonas sesquiterpénicas	4. Amerchol L101
5. Mezcla fragancias I	29. Colofonia	5. Dicromato potásico
6. Metilcloroisotiazolinona/metilisotiazolinona	30. Resina de p-terc-butifenol formaldehído	6. Mezcla fragancias I
7. Bacitracina	31. Propionato de clobetasol	7. Benzoferona 4
8. Propilenglicol	32. Decil glucósido	8. Metilisotiazolinona
9. Metilisotiazolinona	33. Butilcarbamato de yodopropinilo	9. Metilcloroisotiazolinona/metilisotiazolinona
10. Mezcla fragancias II	34. Benzoferona 3	10. 3-dimetilamino.propilamina
11. Cocamidopropil betaina	35. Amidoaine	11. Lanolina
12. Cloruro cobalto	36. Aceite árbol de té	12. Hidroperóxido de linalool
13. Formaldehído	37. Carmin	13. Mezcla carba
14. Própolis	38. Dimetilaminopropilamina	14. Bálsamo del Perú
15. Tixocortol-21-pivalato		15. Mezcla cainas III
16. Hidrocortisona-17-butilato		16. Mezcla fragancias II
17. Diazolidinil urea		17. Sorbitán sesquiolate
18. DMDM hidantoína		18. Hidroperóxido de limonene
19. Budesonida		19. Colofonia
20. Mezcla de carba		20. Butilcarbamato de yodopropinilo
21. Imidazolidinil urea		21. N-isopropil-N-fenil-fenilendiamina (PPD)
22. Amerchol L101		22. Octilisotiazolinona
23. Mezcla compositeae		23. Metildibromoglutaronitrilo
24. Aldehído cinámico		24. P-fenilendiamina (PPD)

- **Escabiosis.**
- **Inmunodeficiencias primarias con eccema** (por ejemplo, síndrome de Wiskott–Aldrich, síndrome de hiper-Ig E).
- **Mastocitosis cutánea.**
- **Dermatitis alérgica de contacto.**
- **Dermatitis herpetiforme**, que comparte con la DA la presencia de prurito intenso. Debe sospecharse ante lesiones vesiculosas agrupadas en codos, rodillas, región lumbosacra o glúteos, especialmente cuando se acompañan de síntomas digestivos o antecedentes familiares de enfermedad celíaca. En estos casos, se recomienda realizar biopsia cutánea con inmunofluorescencia directa y determinación de anticuerpos antitransglutaminasa.

El correcto reconocimiento de estas entidades es clave para evitar tratamientos inadecuados y retrasos en el manejo.

## 7. Comorbilidades sistémicas y psicosociales

La DA rara vez es una enfermedad aislada. Se asocia con múltiples comorbilidades:

- **Comorbilidades atópicas:** asma, rinitis alérgica y alergia alimentaria. La secuencia clásica («marcha atópica») describe la progresión de la DA en los primeros años hacia sensibilización alimentaria, rinitis y asma posterior.
- **Comorbilidades infecciosas:** infecciones cutáneas bacterianas (impétigo, celulitis) y virales (eczema herpético, molluscum contagiosum, verrugas) son más frecuentes en pacientes con DA, especialmente en aquellos con enfermedad más grave y tratamiento inmunosupresor.
- **Comorbilidades oculares:** blefaritis, conjuntivitis crónica, queratoconjuntivitis atópica y, en algunos casos, queratocono. Ciertos tratamientos biológicos (como los anti-IL-4R $\alpha$  o anti-IL-13) se asocian a un aumento de la frecuencia de conjuntivitis, lo que requiere vigilancia y colaboración con oftalmología.
- **Trastornos del sueño:** el prurito nocturno conduce a despertares frecuentes y a un sueño no reparador, con consecuencias sobre el estado de ánimo, la atención y el rendimiento.
- **Alteraciones psicológicas:** los pacientes con DA, especialmente los de formas moderadas o graves, presentan tasas más elevadas de ansiedad, depresión, trastornos de la conducta y, en adolescentes, ideación autolítica en comparación con la población general. El impacto estético y la sensación de estigma social juegan un papel importante.

La valoración integral del paciente con DA debe incluir por tanto no solo la piel, sino también la esfera respiratoria, digestiva, infecciosa y psicológica, coordinando el manejo con otros especialistas cuando sea necesario.

## 8. Manejo integral

El manejo de la DA debe concebirse como un proceso continuo y dinámico que combina intervenciones educativas, medidas generales, tratamientos tópicos y, cuando procede, terapias sistémicas o dirigidas. El objetivo no es solo controlar los brotes, sino alcanzar una situación de control mantenido con mínima carga de síntomas y mínima toxicidad terapéutica.

### 8.1. Educación y alianza terapéutica

La educación del paciente y de la familia es un pilar fundamental. Resulta esencial explicar:

- La naturaleza crónica y fluctuante de la enfermedad.
- La importancia de la adherencia al tratamiento, incluso en periodos de aparente mejoría.
- El papel de los emolientes y de los diferentes tratamientos tópicos y sistémicos.
- Cómo identificar y manejar los desencadenantes individuales.

Los programas de «escuela de atopia» y las consultas de enfermería especializada han demostrado mejorar el conocimiento, la adherencia y los resultados clínicos, reduciendo la necesidad de escaladas terapéuticas y la frecuencia de visitas urgentes.

La corticofobia (miedo a los corticoides tópicos) es un problema frecuente que se asocia a infradosificación, aplicación insuficiente y fracaso aparente del tratamiento. Es importante abordar este temor de manera empática, explicando el perfil de seguridad de los corticoides cuando se usan correctamente y diferenciando entre tratamientos de rescate y de mantenimiento.

### 8.2. Medidas generales y cuidado de la piel

Las medidas generales incluyen:

- Uso diario y generoso de emolientes para restaurar la barrera. Se recomienda su aplicación al menos una o dos veces al día, y siempre tras el baño, aprovechando la técnica de «soak and seal» (baño corto en agua templada, secado suave y aplicación inmediata de emoliente).
- Baños de corta duración (5–10 minutos), con agua templada y limpiadores suaves sin jabón (syndets), evitando productos perfumados o con detergentes agresivos.
- Evitar ropa de lana o tejidos sintéticos irritantes, optando por algodón u otras fibras suaves.
- Minimizar la exposición a irritantes cutáneos (detergentes, disolventes, perfumes) y a temperaturas extremas.
- Mantener las uñas cortas para reducir el daño por rascado.

Los emolientes ideales deben carecer de alérgenos de contacto frecuentes (como lanolina o ciertos conservantes) y, en niños pequeños, evitar componentes potencialmente irritantes como concentraciones altas de urea. Las formulaciones ricas en ceramidas y lípidos fisiológicos de la barrera han demostrado mejorar la función barrera y reducir la frecuencia de brotes.

## 9. Tratamiento tópico antiinflamatorio

### 9.1. Corticoides tópicos

Los corticoides tópicos siguen siendo el tratamiento de primera línea para los brotes de DA. La elección del preparado depende de la potencia, la zona de aplicación, la edad del paciente y la duración prevista del tratamiento.

En términos generales:

- En lactantes y niños pequeños se prefieren corticoides de baja a moderada potencia para uso en zonas extensas, reservando los más potentes para áreas muy engrosadas y durante periodos cortos bajo supervisión.
- En adultos se puede recurrir a corticoides de potencia moderada-alta para controlar brotes agudos, reduciendo después la dosis o la potencia según la respuesta.

El objetivo es obtener un control rápido de la inflamación y del prurito, y una vez lograda la remisión o casi remisión, espaciar la aplicación o cambiar a tratamientos de mantenimiento. La estrategia «proactiva», que consiste en aplicar dos veces por semana un corticoide de potencia baja-moderada o un inhibidor de calcineurina en zonas previamente afectadas, ha demostrado reducir la frecuencia de brotes y prolongar los intervalos libres de enfermedad.

Los efectos adversos cutáneos de los corticoides tópicos (atrofia, telangiectasias, estrías, dermatitis perioral, rosácea esteroidea) se asocian principalmente a tratamientos prolongados con preparados muy potentes y a su uso inadecuado en zonas delicadas. La supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal es infrecuente cuando se respetan las recomendaciones de uso.

## 9.2. Inhibidores de la calcineurina

Los inhibidores de la calcineurina tópicos (tacrolimus y pimecrolimus) son una opción especialmente valiosa para el tratamiento de zonas donde el uso continuado de corticoides puede resultar problemático, como la cara, el cuello, los pliegues y la región ano-genital.

- El pimecrolimus está aprobado a partir de los 3 meses de edad.
- El tacrolimus (0,03 % y 0,1 %) se emplea habitualmente a partir de los 2 años, ajustando la concentración según la edad y la localización.

Sus principales ventajas son la ausencia de atrofia cutánea y la posibilidad de uso prolongado como terapia proactiva, alternando con emolientes. El efecto adverso más frecuente es la sensación de quemazón o escozor al inicio del tratamiento, que suele disminuir en pocos días y puede minimizarse tratando previamente el brote agudo con corticoides tópicos.

## 9.3. Inhibidores de la fosfodiesterasa 4

Los inhibidores tópicos de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), como crisaborole, representan una alternativa antiinflamatoria no esteroidea para formas leves o moderadas, especialmente en pacientes con zonas sensibles o en aquellos que buscan evitar el uso prolongado de corticoides. Su perfil de seguridad es favorable, con reacciones locales leves como principal limitación. Su uso no está disponible en España.

## 9.4. Manejo del prurito

Aunque el control de la inflamación con tratamientos tópicos y sistémicos es la medida más eficaz para reducir el prurito, en ocasiones es necesario asociar otras estrategias:

- Mantener una hidratación adecuada de la piel.
- Evitar sobrecalentamiento nocturno.
- Emplear prendas de algodón ajustadas que dificulten el rascado durante el sueño.

Los antihistamínicos sedantes pueden ayudar transitoriamente en el sueño, aunque su impacto específico sobre el prurito atópico es limitado. En la actualidad, la mejoría del prurito en DA grave se consigue fundamentalmente con terapias sistémicas dirigidas (biológicos e inhibidores de JAK) que actúan sobre las vías IL-4/13, IL-31 o JAK1.

## **10. Tratamiento sistémico clásico**

### **10.1. Indicaciones generales**

El tratamiento sistémico se considera en pacientes con DA moderada o grave que no logran un control adecuado con medidas generales, tratamientos tópicos optimizados y, si procede, fototerapia; también cuando el impacto sobre la calidad de vida es muy importante o existen comorbilidades asociadas que requieren un enfoque más agresivo.

### **10.2. Fototerapia**

La fototerapia (UVB de banda estrecha, UVA1, PUVA) continúa siendo una opción útil para pacientes con DA moderada o grave que no responden adecuadamente al tratamiento tópico o que presentan contraindicaciones para otros fármacos sistémicos. Su principal limitación es logística (necesidad de acudir varias veces por semana al hospital) y, a largo plazo, el potencial riesgo de fotoenvejecimiento y carcinogénesis. Suele reservarse para adultos o adolescentes mayores y su uso en niños pequeños es más restringido.

### **10.3. Fármacos clásicos**

#### ***10.3.1. Ciclosporina***

La ciclosporina es un inmunosupresor calcineurínico de acción rápida, eficaz en el control de brotes graves de DA en adultos y en algunos casos pediátricos seleccionados. Se utiliza a dosis de 2,5–5 mg/kg/día, ajustadas según la respuesta clínica y la tolerabilidad. Suele indicarse en tratamientos de duración limitada (por ejemplo, 3–6 meses) por su perfil de toxicidad: hipertensión, nefrotoxicidad,

hipertricosis, hiperplasia gingival y riesgo potencial aumentado de neoplasias cutáneas a largo plazo.

Actualmente, se considera una opción útil como tratamiento «puente» mientras se tramita o se alcanza respuesta con terapias biológicas o dirigidas, más seguras para un uso prolongado.

### **10.3.2. Metotrexato**

El metotrexato es un antimetabolito empleado desde hace décadas en enfermedades inflamatorias como la psoriasis o la artritis reumatoide y que ha demostrado eficacia también en DA moderada-grave.

En DA se utiliza a dosis de 0,2–0,5 mg/kg/semana, por vía oral o subcutánea, con un máximo de 25 mg/semana en adultos. La respuesta clínica suele observarse a partir de las 8–12 semanas de tratamiento, por lo que no es un fármaco de acción rápida. Es fundamental asociar ácido fólico para reducir el riesgo de toxicidad hematológica y mucosa, y realizar controles periódicos de hemograma y función hepática y renal.

Sus principales efectos adversos incluyen náuseas, malestar general, elevación de transaminasas y, menos frecuentemente, citopenias significativas o fibrosis hepática tras uso prolongado. A pesar de estas limitaciones, sigue siendo una opción válida en determinados pacientes, especialmente cuando no se dispone o no se puede acceder a terapias dirigidas.

### **10.3.3. Azatioprina y micofenolato mofetil**

Azatioprina y micofenolato mofetil son inmunosupresores que se han utilizado en DA grave refractaria. Requieren una monitorización cuidadosa y su posición en la actualidad ha quedado más relegada por la aparición de tratamientos biológicos e inhibidores de JAK con perfiles de eficacia y seguridad más favorables, al menos en los pacientes adecuados y en los sistemas de salud que permiten su acceso.

### **10.3.4. Corticoides sistémicos**

Los corticoides sistémicos, aunque muy eficaces para controlar rápidamente la inflamación, no deberían emplearse de forma crónica en la DA debido a sus efectos adversos a corto y largo plazo (osteoporosis, diabetes, hipertensión, obesidad, supresión suprarrenal, etc.). Su uso debería reservarse a situaciones excepcionales, como brotes muy graves de corta duración mientras se inicia otro

**Tabla 3.** Tratamientos sistémicos clásicos en dermatitis atópica

Fármaco	Dosis orientativa	Ventajas	Limitaciones
Ciclosporina	2.5–5 mg/kg/día	Acción rápida	Nefrotoxicidad
Metotrexato	10–25 mg/semana	Costo-efectivo	Inicio lento
Azatioprina	1.5–3 mg/kg/día	Alternativa útil	Mielotoxicidad
Micofenolato	1–3 g/día	Eficaz	GI, infecciones

tratamiento sistémico o en contextos particulares, siempre a la menor dosis efectiva y durante el menor tiempo posible.

En la tabla 3 se recogen de forma esquemática los tratamientos sistémicos clásicos

## 11. Nuevas terapias dirigidas

Los avances en la comprensión de las vías inflamatorias de la DA han permitido el desarrollo de terapias dirigidas contra dianas específicas, con un impacto notable en la práctica clínica.

### 11.1. Biológicos anti-IL-4/IL-13

#### 11.1.1. Dupilumab

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea la subunidad alfa del receptor de IL-4, inhibiendo tanto la señalización de IL-4 como de IL-13, citocinas clave de la respuesta Th2. Ha demostrado una elevada eficacia en DA moderada y grave, tanto en adultos como en población pediátrica, con mejoras significativas en EASI, prurito, calidad de vida y sueño.

Su perfil de seguridad es favorable, con la conjuntivitis como efecto adverso más característico. Se ha convertido en el estándar de referencia entre las terapias biológicas en DA y ha abierto la puerta a la normalización de la vida de muchos pacientes que previamente se encontraban en situación de enfermedad crónica difícilmente controlable.

**Tabla 4.** Biológicos disponibles en dermatitis atópica

Fármaco	Diana	Ventajas	Efectos adversos
Dupilumab	Anti-IL4R $\alpha$	Perfil seguridad sólido	Conjuntivitis
Tralokinumab	Anti-IL-13	EASI-90 mantenido	Reacciones locales
Lebrikizumab	Anti-IL-13	Alta eficacia	Conjuntivitis
Nemolizumab*	Anti-IL31R	Mejora prurito muy rápida	Cefalea

Está aprobado para el tratamiento de la DA grave en pacientes entre 6 meses y 12 años, y para la DA moderada-grave a partir de los 12 años.

### 11.1.2. *Tralokinumab y lebrikizumab*

Tralokinumab y lebrikizumab son anticuerpos monoclonales dirigidos específicamente contra IL-13. Los ensayos clínicos de fase III han demostrado su eficacia en DA moderada-grave, con mejoras relevantes en la inflamación, el prurito y la calidad de vida, y un perfil de seguridad aceptable. Los estudios de extensión a largo plazo han mostrado que un elevado porcentaje de pacientes mantiene respuestas altas (EASI-90) durante varios años de tratamiento continuado.

Están aprobados para el tratamiento de la DA moderada-grave en pacientes mayores de 12 años y al menos 40 kg de peso.

## 11.2. Otras dianas biológicas

Nemolizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de IL-31, se ha desarrollado con el objetivo de tratar específicamente el prurito atópico, dado el papel central de IL-31 como citocina pruritogénica. Los ensayos han mostrado reducciones muy rápidas e intensas del picor, con impacto positivo en el sueño y la calidad de vida. Su papel exacto dentro del algoritmo terapéutico se irá definiendo a medida que se acumule experiencia en vida real y se clarifique su efecto global sobre la inflamación cutánea.

Otros anticuerpos dirigidos contra Ig E (omalizumab) u otras dianas están en investigación o se emplean en contextos muy seleccionados, pero su papel

en DA es, por el momento, menos relevante que el de los fármacos comentados anteriormente.

En la tabla 4 se resumen de forma esquemática los biológicos disponibles

### 11.3. Inhibidores de JAK

Los inhibidores de JAK (Janus quinasas) constituyen otra gran familia de terapias dirigidas. En DA, los más relevantes son:

- Upadacitinib (JAK1 selectivo).
- Abrocitinib (JAK1 selectivo).
- Baricitinib (JAK1/2).

Estos fármacos, administrados por vía oral, han demostrado una eficacia muy elevada en la reducción rápida del prurito y en la mejora de las lesiones cutáneas. La rapidez de acción es uno de sus principales atractivos, con mejoras sostenidas a medio plazo. Sin embargo, su perfil de seguridad requiere una monitorización cuidadosa, con atención a posibles efectos adversos hematológicos, aumento del riesgo trombótico en determinados grupos de riesgo, infecciones y alteraciones de laboratorio (por ejemplo, elevación de creatinfosfocinasa o de lípidos).

La elección entre un biológico y un inhibidor de JAK dependerá de factores como la edad, comorbilidades, preferencias del paciente, rapidez de respuesta deseada, perfil de riesgo individual y disponibilidad de cada fármaco en el sistema de salud.

En la tabla 5 se incluye el resumen de los inhibidores disponibles

### 11.4. Evidencia en vida real

La experiencia en vida real acumulada con las terapias dirigidas confirma en gran medida los resultados de los ensayos clínicos pivotaes, pero aporta información adicional sobre la persistencia terapéutica, la gestión de efectos adversos y la optimización de dosis y esquemas de tratamiento. En general, las tasas de suspensión por falta de eficacia o efectos adversos son relativamente bajas, y muchos pacientes logran mantenerse en niveles de actividad mínima o nula de la enfermedad durante periodos prolongados.

**Tabla 5.** Inhibidores de la JAK

Fármaco	Selectividad	Pauta	Precauciones
Upadacitinib	JAK1	15–30 mg/día	Infecciones, herpes zóster
Abrocitinib	JAK1	100–200 mg/día	Trombosis, náuseas
Baricitinib	JAK1/2	2–4 mg/día	Alteración analítica

## 12. Pipeline terapéutico y perspectivas futuras

El pipeline terapéutico en DA es especialmente activo. Además de las moléculas ya aprobadas, se están desarrollando:

- Nuevos anticuerpos anti-IL-13 de vida media prolongada, como APG777, que podrían permitir esquemas de dosificación más espaciados.
- Fármacos dirigidos a otras alarminas epiteliales como TSLP o IL-33 (aunque algunos han mostrado resultados menos prometedores en DA que en otras enfermedades).
- Fármacos dirigidos contra la vía OX40/OX40L.
- Terapias que modulan el microbioma cutáneo de manera más específica.
- Agentes dirigidos a la reparación de la barrera mediante péptidos, lípidos funcionales o moduladores de las uniones estrechas.

La tendencia general apunta hacia una medicina cada vez más personalizada, en la que el perfil clínico e inmunológico de cada paciente oriente la selección del fármaco más adecuado, con el objetivo no solo de controlar los brotes, sino de modificar la historia natural de la enfermedad y prevenir sus comorbilidades.

## 13. Ventana de oportunidad terapéutica en edad pediátrica

Un concepto de creciente interés es el de «ventana de oportunidad» en la DA pediátrica. Se plantea la hipótesis de que un control precoz y mantenido de la inflamación cutánea en los primeros años de vida podría:

- Reducir la progresión hacia asma y rinitis alérgica.
- Disminuir el riesgo de sensibilizaciones alimentarias.
- Limitar el impacto del prurito y del sueño alterado sobre el desarrollo neuronal y emocional.
- Evitar la cronificación de ciertos fenotipos clínicos graves.

Aunque la evidencia definitiva aún está en desarrollo, este concepto refuerza la idea de que la DA en la infancia no debe banalizarse y que, en casos moderados o graves, puede estar justificado un escalado más precoz a terapias sistémicas o dirigidas, siempre ponderando riesgos y beneficios.

## 14. Conclusiones

La dermatitis atópica es una enfermedad crónica, multifactorial y heterogénea, en la que convergen alteraciones de la barrera cutánea, desregulación inmunitaria, disbiosis microbiana y cambios en el sistema nervioso que generan el síntoma cardinal del prurito. Su impacto va mucho más allá de la piel, afectando de forma importante a la calidad de vida, al sueño, al rendimiento académico y laboral, y a la salud mental de los pacientes y sus familias.

El manejo integral de la DA requiere una combinación de educación, medidas generales, tratamientos tópicos y, cuando es necesario, terapias sistémicas o dirigidas, dentro de una relación médico-paciente basada en la confianza y la toma de decisiones compartida. Los avances terapéuticos recientes han transformado el pronóstico de muchos pacientes y permiten aspirar a objetivos de control casi completo de la enfermedad en una proporción creciente de casos.

De cara al futuro, la disponibilidad de nuevas moléculas, la mejor caracterización de fenotipos y endofenotipos, y la integración de datos clínicos, inmunológicos y genéticos permitirán un abordaje aún más personalizado. En este contexto, el dermatólogo y el pediatra, en colaboración con otros especialistas, desempeñan un papel clave para garantizar que estos avances se traduzcan en beneficios reales y sostenibles para los pacientes con dermatitis atópica

## 15. Bibliografía recomendada

- 1) ARMARIO-HITA, J.C., GALÁN-GUTIÉRREZ, M., DODERO-ANILLO, J.M., CARRASCOSA, J.M., RUIZ-VILLAVERDE, R. (2023). «Updated review on treatment of atopic dermatitis», *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* 33(3), pp. 158–167.
- 2) BAĞCI, I.S., RUZICKA, T. (2018). «IL-31: a new key player in dermatology and beyond», *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 141(3), pp. 858–866.
- 3) BIEBER, T. (2022). «Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease», *Nature Reviews Drug Discovery* 21(1), pp. 21–40.
- 4) CHU, D.K., et al. (2024). «Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology / American College of Allergy, Asthma and Immunology», *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 132(3), pp. 274–312.
- 5) ELIAS, P.M., WAKEFIELD, J.S., MAN, M.Q. (2019). «Moisturizers versus current and next-generation barrier repair therapy for the management of atopic dermatitis», *Skin Pharmacology and Physiology* 32(1), pp. 1–7.
- 6) EYERICH, K., EYERICH, S., BIEDERMANN, T. (2015). «The multi-modal immune pathogenesis of atopic eczema», *Trends in Immunology* 36(12), pp. 788–801.
- 7) GUTTMAN-YASSKY, E., IRVINE, A.D., BRUNNER, P.M., et al. (2023). «The role of Janus kinase signaling in the pathology of atopic dermatitis», *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 152(6), pp. 1394–1404.
- 8) LANGAN, S.M., IRVINE, A.D., WEIDINGER, S. (2020). «Atopic dermatitis», *The Lancet* 396, pp. 345–360.
- 9) SCHULER, C.F. IV, BILLI, A.C., MAVERAKIS, E., TSOI, L.C., GUDJONSSON, J.E. (2023). «Novel insights into atopic dermatitis», *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 151(5), pp. 1145–1154.
- 10) SILVERBERG, J.I. (2019). «Comorbidities and the impact of atopic dermatitis», *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 123(2), pp. 173–178.
- 11) STÄNDER, S. (2021). «Atopic dermatitis», *New England Journal of Medicine* 384(12), pp. 1136–1143.
- 12) TIAN, J., ZHANG, D., YANG, Y., et al. (2023). «Global epidemiology of atopic dermatitis: a comprehensive systematic analysis and modelling study», *British Journal of Dermatology* 190(1), pp. 55–61.

- 13) URBAN, K., CHU, S., GIESEY, R.L., et al. (2020). «The global, regional, and national burden of atopic dermatitis in 195 countries and territories: an ecological study from the Global Burden of Disease Study 2017», *JAAD International* 2, pp. 12–18.
- 14) WOLLENBERG, A., CHRISTEN-ZÄCH, S., TAIEB, A., et al. (2020). «ETFAD/EADV Eczema Task Force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children», *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 34(12), pp. 2717–2744.
- 15) WOLLENBERG, A., FLOHR, C., SIMON, D., et al. (2022). «European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema – part I: systemic therapy», *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 36(9), pp. 1409–1431.
- 16) WOLLENBERG, A., KINBERGER, M., ARENTS, B., et al. (2025). «European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: continuous updates», *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 39(9), pp. 1537–1566.
- 17) WOLLENBERG, A., FLOHR, C., SIMON, D., et al. (2022). «European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema – part I: systemic therapy», *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 36(9), pp. 1409–1431.

## CAPÍTULO 7

# RINITIS Y ASMA: UN ABORDAJE CONJUNTO EN EL PACIENTE ALÉRGICO

**ALFONSO J. MIRANDA PÁEZ**

*Alergólogo de Hospital Quirónsalud de Málaga. Ex Facultativo Especialista de Área del Servicio de Alergología del Hospital Regional Carlos Haya de Málaga*

## Resumen

La rinitis alérgica y el asma bronquial constituyen las manifestaciones clínicas más frecuentes de la enfermedad respiratoria alérgica y representan expresiones de un mismo proceso inflamatorio crónico mediado por IgE que afecta de forma continua a la vía aérea superior e inferior. El concepto de “una vía aérea, una enfermedad”, consolidado en las últimas décadas, se sustenta en la continuidad anatómica, los mecanismos inmunopatogénicos compartidos y la elevada coexistencia de ambas entidades. La rinitis alérgica es altamente prevalente y supone un factor de riesgo independiente para el desarrollo y mal control del asma, mientras que la mayoría de los pacientes asmáticos presentan síntomas nasales concomitantes. Desde el punto de vista fisiopatológico, ambas enfermedades se caracterizan por inflamación tipo 2, con participación de mastocitos, eosinófilos, citocinas Th2 y fenómenos de remodelado epitelial. El diagnóstico exige una evaluación integral basada en la anamnesis dirigida, pruebas cutáneas, determinación de IgE específica y estudios funcionales respiratorios, apoyados en biomarcadores como el óxido nítrico exhalado. El abordaje terapéutico debe ser conjunto y escalonado, integrando medidas de evitación, tratamiento farmacológico optimizado, inmunoterapia con aeroalérgenos como único tratamiento modificador de la enfermedad y, en casos graves, terapias biológicas dirigidas. El control adecuado de la rinitis contribuye de forma significativa a mejorar el control del asma y a reducir exacerbaciones, reforzando la necesidad de un enfoque clínico unificado.

## Palabras clave (Vancouver)

Rinitis alérgica, asma bronquial, enfermedad respiratoria alérgica, inflamación tipo 2, inmunoterapia con alérgenos, tratamiento integrado.

## Abstract

*Allergic rhinitis and bronchial asthma are the most common clinical manifestations of allergic respiratory disease and represent different expressions of the same chronic IgE-mediated inflammatory process affecting the upper and lower airways. The concept of “one airway, one disease,” established over recent decades, is supported by anatomical continuity, shared immunopathogenic mechanisms, and the high coexistence of both conditions. Allergic rhinitis is highly prevalent and constitutes an independent risk factor for asthma development and poor asthma control, while most patients with asthma exhibit concomitant nasal symptoms. From a pathophysiological perspective, both diseases are characterized by type 2 inflammation involving mast cells, eosinophils, Th2 cytokines, and airway remodeling. Diagnosis requires a comprehensive evaluation based on targeted medical history, skin testing, specific IgE determination, and pulmonary function testing, supported by biomarkers such as exhaled nitric oxide. Management should be integrated and stepwise, combining avoidance measures, optimized pharmacological treatment, allergen immunotherapy as the only disease-modifying intervention, and, in severe cases, targeted biologic therapies. Adequate control of allergic rhinitis significantly improves asthma outcomes and reduces exacerbations, underscoring the need for a unified clinical approach.*

## Keywords (Vancouver)

*Allergic rhinitis, bronchial asthma, allergic respiratory disease, type 2 inflammation, allergen immunotherapy, integrated management.*

## 1. Introducción

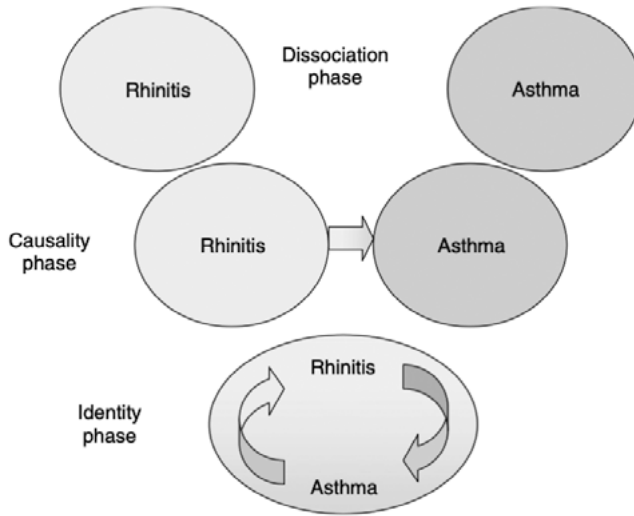
El paciente atópico lo podemos definir como aquel cuyo sistema inmunológico produce inmunoglobulina tipo IgE dirigida contra aeroalérgenos (alérgenos inhalantes, AA) y esto le ocasiona síntomas en su aparato respiratorio (fosas nasales, faringe, tráquea, bronquios, bronquiolos...., es decir en términos generales, Rinitis y asma) mayormente, constituyendo lo que entendemos como Enfermedad Respiratoria Alérgica (ERA), aunque también esto puede acompañarse de afectación cutánea (Dermatitis Atópica) y con bastante frecuencia, ocular (conjuntivitis, queratoconjuntivitis). En los últimos 20 años, desde que se empezara a estudiar el impacto de la Rinitis en el asma (ARIA, Allergy Rhinitis Impact in Asthma), el concepto de «una vía aérea una enfermedad», aceptándose cada vez más la conexión entre «vía aérea superior, e inferior» e incluso mucosa intestinal, admitiéndose una « Hipótesis de la barrera epitelial. Actualmente la Rinitis y el asma no se consideran entidades independientes, más bien las manifestaciones clínicas de un mismo proceso inflamatorio alérgico que afecta a todas las vías respiratorias, con la participación moléculas pro e inflamatorias muy similares.

La Rinitis Alérgica (RA) es una enfermedad inflamatoria de la mucosa nasal, cuyos síntomas más frecuentes son los estornudos en salvas, el prurito nasal y del velo del paladar, rinorrea acuosa, y congestión nasal bilateral, como consecuencia de una respuesta inmune mediada por IgE dirigida contra alérgenos inhalantes medioambientales (pólenes, ácaros del polvo doméstico, epitelios animales, mohos...); en el 80% de los casos o más se acompaña de afectación ocular, prurito y lagrimeo y menos de síntomas faríngeos como prurito carraspeo, y tos.

Es la forma más frecuente de Rinitis no infecciosa, afectando a 8-15% en niños, concretamente y 10-40% de la población general, en países industrializados. Su prevalencia en población general es del 21% y del 23-30 % resto de países europeos; es la primera causa de consultas alergológicas en nuestro país, algo más del 50% (Alergológica 2015); sin ser una enfermedad grave, altera notablemente la calidad de vida, y disminuye notablemente el rendimiento laboral y escolar, y tiene un importante costo sanitario (2992 € paciente año). Padeecer Rinitis en la infancia es un factor predictor para padecer asma de adulto, entre 2 y 7 veces mayor.

El Asma Bronquial (AB) aunque desde finales de siglo pasado por algunos se consideraba como un síndrome con varios fenotipos hoy día la podemos definir

**Figura 1.** Tres diferentes fases de la evolución del conocimiento sobre la relación entre rinitis y asma. A. Cruz. The united airways require a holistic approach to management *Allergy* 2005; 60: 871–874



como una enfermedad inflamatoria, y obstructiva (inicialmente reversible) de las vías aéreas -árbol bronquial- caracterizada por episodios sibilancias, sensación de dificultad respiratoria, tos, y opresión torácica (tightness, término utilizado en literatura anglosajona para definir opresión torácica), de curso clínico crónico o recurrente, y que es la expresión clínica del resultado de la interacción entre la genética del paciente (Respuesta IgE/ atopia e Hiperreactividad bronquial) y el medio ambiente al que esta expuesto (alérgenos, agentes infecciosos mayormente virus, contaminación...). GINA de 2025 (Global Initiative for Asthma 2025) hace una definición tal vez demasiado simple: «enfermedad heterogénea usualmente caracterizada por inflamación de la vía aérea y definida por historia de síntomas respiratorios tales como sibilancias, dificultad para respirar opresión torácica y tos, que varía en tiempo e intensidad, con variaciones en el flujo aéreo», y considera varios fenotipos: Asma Bronquial Alérgica, normalmente de inicio en adolescencia o infancia, con relación etiológica con la alergia y normalmente acompañada de rinoconjuntivitis (constituye la mayoría de asmáticos, probablemente > 80%), Asma No alérgica, con predominio de eosinófilos o neutrófilos en

esputo, o paucigranulocítica, Tos variante de Asma, cuando el síntoma predominante es la tos, Asma de inicio tardío, habitualmente no alérgica, y o refractaria a tratamiento con CSI o requiere altas dosis, Asma con limitación persistente del flujo aéreo, bastante parecida al EPOC, y Asma con Obesidad, muchos síntomas respiratorios y diferentes patrones inflamatorios, poca inflamación eosinofílica(-muy susceptible de ser agrupada como parte de fenotipos anteriores)

Es una enfermedad de una prevalencia alta, que afecta a más de 3.500 millones de personas a nivel mundial, con dos fenotipos clásicos: A Extrínseca-> 75%- y A Intrínseca, admitiéndose en la actualidad más fenotipos y en cuanto al mecanismo por el que se produce, es decir endotípos, en su mayoría Tipo 2 (participación de eosinófilos, IL4, IL-13, IL5...) y menos frecuente Tipo 1 (aumento de neutrófilos, IL-17..) como veremos más adelante con mayor detalle; en la mayoría de los casos leve (70%) o moderada (20%) y por fortuna solo grave un porcentaje alrededor del 5%; hay que entender que el curso de la gravedad es evolutiva, dependiendo de un mejor o peor tratamiento, lo que condiciona experimentar mayor o menor exacerbaciones, acudidas a urgencias, ingresos hospitalarios, conduciendo todo a un remodelado de la vía aérea, que va paralelo a un menor grado de reversibilidad de la obstrucción de la misma. La medida de óxido nítrico exhalado (FeNO) en los pacientes asmáticos puede ser un marcador biológico, considerándose positivo entre 10-50 ppm; de hecho GINA (Global Initiative for Asthma 2025) le da bastante énfasis en su uso como biomarcador de la enfermedad.

Las vías aéreas superiores, nariz, senos paranasales y las inferiores bronquios, pulmones, realmente comparten una anatomía continua, con epitelio respiratorio bastante similar y unos mecanismos inmunológicos comunes; la gran mayoría de pacientes con asma, padecen también Rinitis (alrededor del 80%); el empeoramiento de la Rinitis alérgica suele agravar también el control del asma y entre 20-40% de pacientes con RA, con el paso del tiempo desarrollan asma.

## 2. Patogénesis de la enfermedad respiratoria alérgica

### 2.1. Anatomía patológica

Las características anatomopatológicas de rinitis y asma alérgicas guardan importantes semejanzas, como enfermedades inflamatorias de la vía respiratoria,

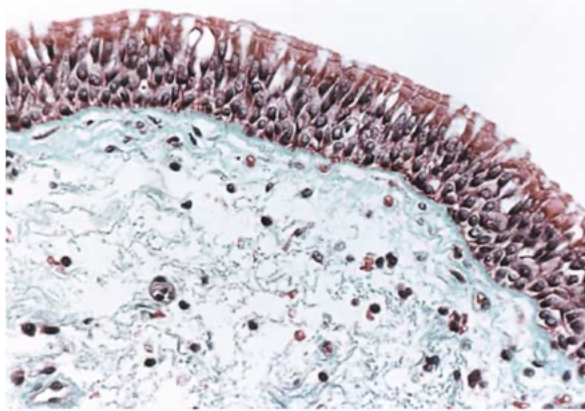
mediadas por una respuesta tipo inflamación Th2, o T2, es decir mediadas por células T helper tipo 2 y IgE-dependientes. en ambos casos hay hiperplasia de epitelio ciliado respiratorio, y membrana basal engrosada, infiltrado inflamatorio con aumento de mastocitos y eosinófilos, edema en la submucosa, con aumento variable de fibras colágenas; en la RA la cronicidad prolongada de esta inflamación conlleva la hipertrofia de turbinas o cornetes que genera obstrucción en las fosas nasales; el engrosamiento de la mucosa, fibrosis submucosa, también es responsable del grado de obstrucción nasal.

En una biopsia de la mucosa de un paciente con asma leve (Figura 2) llama la atención la hiperplasia de células globulosas o caliciformes, productoras de moco, el engrosamiento de la membrana basal con depósito de colágeno tipo III, IV y V bajo el epitelio respiratorio, en área submucosa, y el infiltrado celular inflamatorio donde destacan eosinófilos, linfocitos, mastocitos, monocitos, y células plasmáticas; también hay aumento de vascularización con aumento de permeabilidad vascular que favorece la infiltración celular submucosa; hay fibrosis subepitelial, hiperplasia e hipertrofia de fibras de músculo liso, que la evolución de crisis, exacerbaciones .... serán responsables de un auténtico remodelado («remodeling») de la vía aérea, que le conferirá a futuros broncoespasmo una menor reversibilidad cuando se administre tratamiento inhalado broncodilatador. El daño, desestructuración y descamación del epitelio dejan expuestas las terminaciones nerviosas, lo que favorece la hiperreactividad bronquial y además estas células dañadas liberan alarminas (IL-33, IL-25, IL-1 alfa, TSLP- Thymic Stromal Lymphopoietin-) que como veremos más adelante ayudan a desencadenar inflamación en la vía respiratoria.

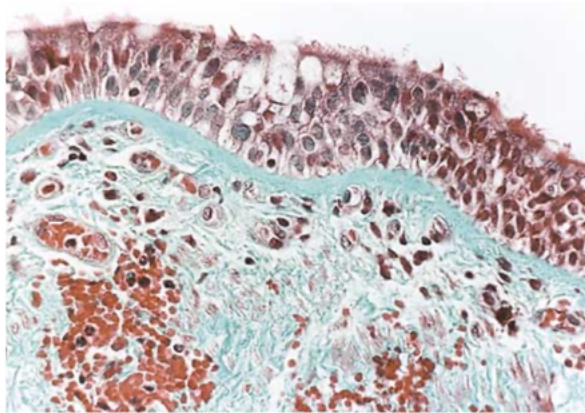
En la Figura 2, se muestra «remodeling» en el asma moderada y grave; se aprecian cambios estructurales como el engrosamiento de la membrana basal, el aumento de la musculatura lisa y el daño epitelial, todos más llamativos según la gravedad, en especial como disminuye la distancia entre el músculo liso y la mucosa (flechas amarillas). Dato importante es que esta alteración ya se produce en el asma leve.

Todo esto, entre otras cosas contribuye a una hipersecreción de moco, y formación de tapones intraluminales mucosos, formados por restos celulares, cristales de Charcot-Leyden, que están formados por proteínas del eosinófilo, y espirales de Curschmann, constituidos por moldes mucosos de bronquiolos; estas impactaciones mucoides cuando adquieren cierto tamaño ocasionan pequeñas

**Figura 2.** Biopsia epitelio bronquial en sujeto sano (A) y en paciente con asma leve(B), apreciándose desestructuración del epitelio, engrosamiento de M Basal , aumento de células inflamatorias y vasos sanguíneos, fibras colágenas... ( Busse W, Lemanske Jr R. *Advances in Immunology: Asthma. N Engl J Med* 2001;344; 5:350-362)

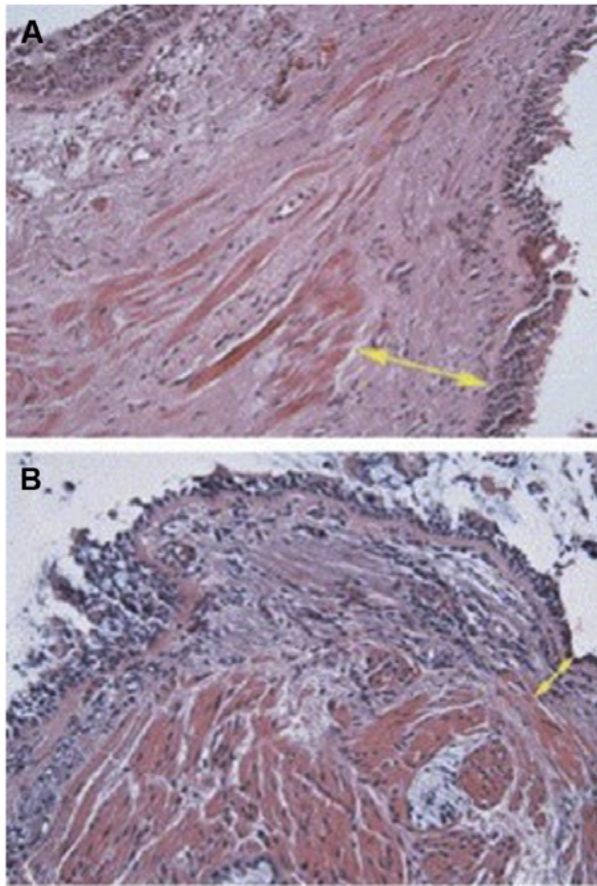


A



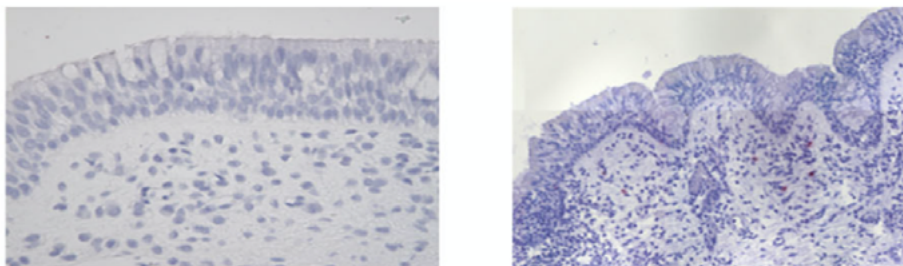
B

**Figura 3.** Remodelado de la vía aérea de paciente con asma moderada(A) y grave(B), engrosamiento de m. basal y aumento de masa muscular, con disminución entre epitelio y musculo liso. Brighting C, Gupta S, Gonem S, et als. Lung damage and airway remodeling in severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2011; 42:638-649



opacidades en las radiografías de tórax de crisis intensas de asma; la obstrucción de esta parte del árbol bronquial favorece a largo plazo el atrapamiento aéreo e hiperinsuflación pulmonar, muy característico en el asma evolucionada.

**Figura 4.** Biopsia de mucosa nasal de sujeto normal y con rinitis alérgica. Samitas Carte A, Kariyawasam H et als. Upper and lower airway remodeling mechanism in asthma, allergic rhinitis, and chronic rhinosinusitis. *Allergy* 2018; 73:993-1002



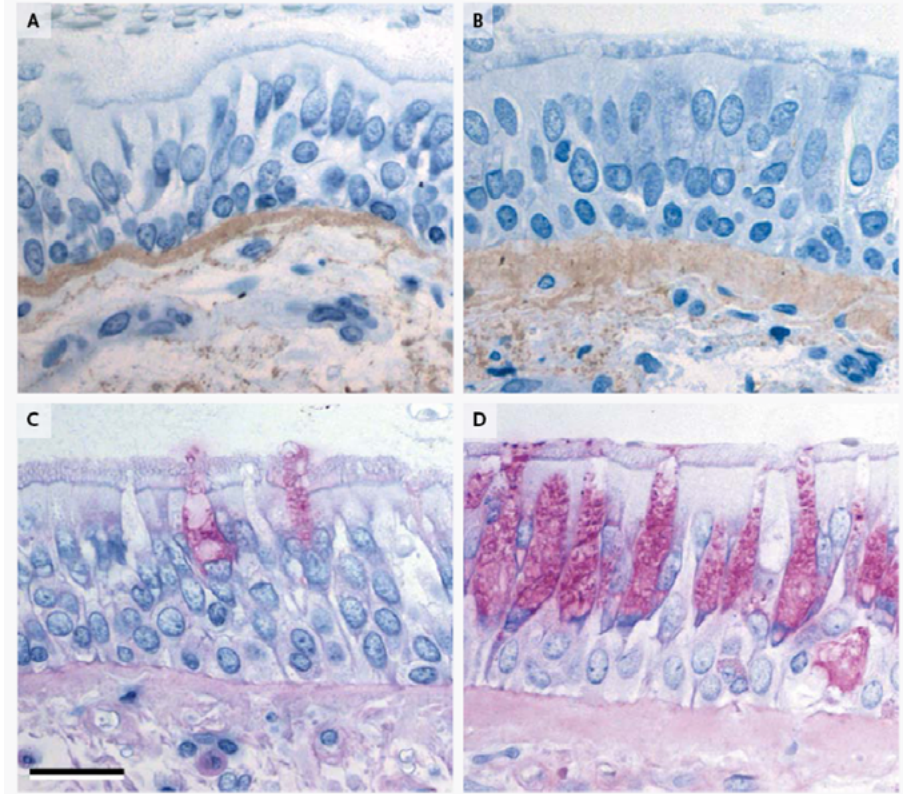
En la RA ocurre algo parecido, desestructuración epitelios, hiperplasia de células globulosas, engrosamiento de la membrana basal, angiogénesis en la submucosa con. aumento de infiltrado inflamatorio submucoso, produciéndose un remodelado de la mucosa en la evolución de la enfermedad.

## 2.2. Fisiopatología

El funcionamiento fisiológico de las vías respiratorias tanto superiores como inferiores se ve alterado en el paciente atópico por los cambios anatomopatológicos que se van desencadenando sucesivamente en la rinitis y el asma, consecuencia de una reacción de hipersensibilidad tipo I mediada por IgE.

La inflamación crónica que paulatinamente se va instaurando en las vías respiratorias genera cambios que desencadenan hiperreactividad d bronquial (HPRB), que depende de polimorfismos entre otros del receptor adrenérgico (Arg16Gly en el ADRB2), que se va incrementando según avance la enfermedad, y como vamos a ver remodelando el árbol bronquial, haciendo que el grado de reversibilidad en el broncoespasmo, sea cada vez menor, y la obstrucción al flujo aéreo cada vez mayor. Esta inflamación es también responsable de, desestructuración de epitelio ciliar bronquial, aumento de grosor de la membrana basal, hiperplasia e hipotrofia de células productoras de moco (Globulosas, o caliciformes), y depósito de colágeno, que junto a la hipertrofia de músculo liso, contribuyen al remodelado de la vía aérea, ya mencionado y a la pérdida de reversibilidad de la obstrucción bronquial.

**Figura 5.** A y C antes de provocación con metacolina y B y D , después; con dos tinciones diferentes para ver deposito de colágeno. Grainge Ch, Lau L, Ward J, et als. Effect of Bronchoconstriction on airway Remodeling in asthma. *N Engl J Med* 2011;364(21): 2006-2015



La broncoconstricción ejerce un efecto muy importante en el asma, contribuyendo al remodelado de la vía aérea; en un estudio publicado en la revista *New England J Med*, hace algunos años, en 4 grupos de pacientes con asma alérgica se realizan, test de provocación bronquial (TP) con alérgeno, metacolina, suero fisiológico, o albuterol seguido de metacolina, con medición de FEV1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) y examen broncoscópico (lavado broncoalveolar, BAL- y biopsia) antes, y a 8 días después del TP, con la finalidad de

valorar el aumento de eosinófilos y el engrosamiento epitelial (aumento de células, depósito de colágeno y crecimiento de la membrana basal) demostrándose a que el broncoespasmo en este caso inducido por metacolina, aun sin inflamación adicional induce un remodelado de la vía aérea, casi similar al ocasionado por el el TP con alérgeno; esto tiene una relevancia a considerar en pacientes asmáticos sin el tratamiento adecuado.

La exposición al alérgeno induce un notable aumento de células inflamatorias en especial de eosinófilos, lo que tiene una gran importancia en los cambios fisiopatológicos que tienen lugar en el asma alérgica.

En la RA ocurre algo similar, la inflamación de la mucosa nasal favorece su remodelado contribuyendo a la obstrucción nasal. Cuando a pacientes con RA, se les hace un test de hiperrespuesta bronquial con inhalación de AMPc (degranula mastocitos y origina broncoespasmo), en un tercio de ellos se induce broncoespasmo, lo que demuestra que tienen HPRB; esto demuestra la íntima relación entre RA y AB.

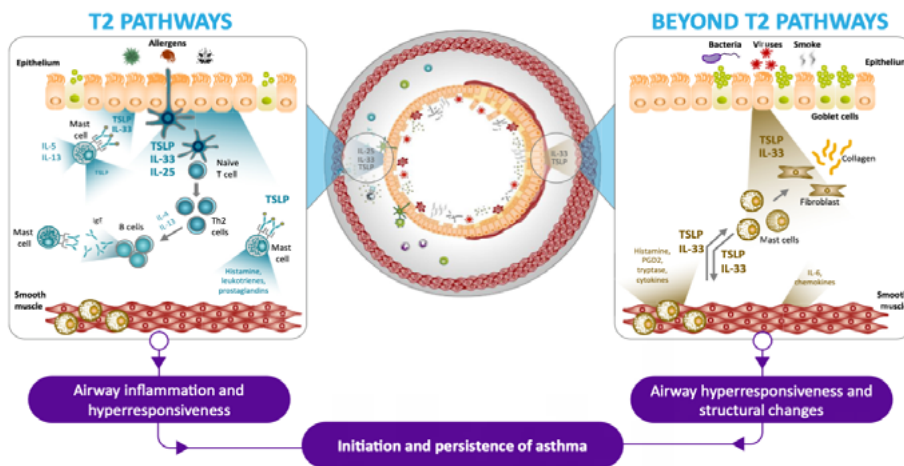
### 2.3. Mecanismo etiopatogénicos de la ERA

La Rinitis y el asma alérgicos son entidades, manifestación clínica de una reacción inmunológica de hipersensibilidad mediada por IgE, es decir tipo I de Gell y Coombs.

En los últimos años según los mecanismos fisiopatológicos en el asma se consideran diversos endotipos, que hay que considerar para la elección de estrategias terapéuticas, tales como corticoides inhalados (CSI), biológicos, incluso inmunoterapia. Los dos endotipos más importantes son tipo 2 alto o muy alto, fundamentalmente eosinofílico y el tipo2 bajo, que es poco o nada eosinofílico y algo neutrofílico. El primero es el más frecuente y responde bien a tratamiento con broncodilatadores y CSI, mientras en el otro a veces no. En la mayoría de los casos, el asma se trata de una Inflamación T2 (T2 alta, o baja dependiendo de los tipos de células y citoquinas implicadas).

En el asma T2 alta, el epitelio respiratorio juega un papel protagonista en las su patogénesis; los alérgenos inhalantes (ácaros del polvo, pólenes, epitelios ...) al contactar en el epitelio respiratorio con las células ciliadas, tanto en mucosa bronquioalveolar como nasal, son detectados como partículas extrañas y generan ya por estrés, o más aun si están dañadas, una respuesta, consistente en la producción

**Figura 6.** La inflamación T2 inicia el asma y la hace persistente, generando hiperrespuesta de la vía aérea y cambios estructurales. Bradding P, Porsberg J, Cote et al. Airways hyperresponsiveness in asthma: The role of epithelium. *J Allergy Clin Immunol* 2024; 153:1881-92



de citoquinas, denominadas alarminas, IL-33, TSLP, IL-1alfa; estas moléculas reclutan a células dendríticas (CD, células linfoides innatas (ILCs), GM-CSF (factor estimulante de crecimiento de macrófagos y granulocitos) linfocitos nativos y eosinófilos. Estas alarminas pueden activar a CD-IRF4+ (células dendríticas con factor regulador de interferón 4) (cDD2s), para migrar a ganglios linfáticos de drenaje, y estimular a células T nativas transformándolas en Th2, que son patogénicas y conductoras de la inflamación eosinofílica, produciendo citoquinas tipo 2 (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13). La IL-5 desencadena la maduración de eosinófilos progenitores en médula ósea y la supervivencia de estos en pulmones, y IL-4 e IL-13 participan en la producción de IgE alérgico específica por parte de linfocitos B, así como producción de moco por el epitelio e HPRB. La IL-9 contribuye en la proliferación de mastocitos, y en la HPRB, y su producción se ve ayudada por IL-33 y una nueva alarmina recién descubierta, TL1A. Las ILC tipo2 han ganado protagonismo en estos últimos años por su capacidad de producir citoquinas tipo 2 y de poder ser activadas por alarminas (IL-33, IL-25 y TSLP).

El asma T2 baja, es bastante menos frecuente y menos conocidos sus mecanismos fisiopatológicos; participan los linfocitos Th1 (TH17); en estos pacientes

se observan en el esputo aumentos de neutrófilos y de citoquina IL1beta. La TSLP también participa en el desarrollo de este endotipo de asma, facilitando la polarización de linfocitos T nativos en Th1; además los neutrófilos según se ha visto también puede participar en el asma Tipo 2 alta; tras infecciones por rinovirus se ha detectado trazas de neutrófilos, capaces de exacerbar el asma Tipo 2 alta. En general los pacientes con asma grave suelen tener un tipo mixto de inflamación mixta, eosinofílica y neutrofílica. Estos pacientes suelen ser portadores asintomáticos persistentes de virus respiratorios, lo que aun sin estar muy claro podría empeorar el curso de la enfermedad.

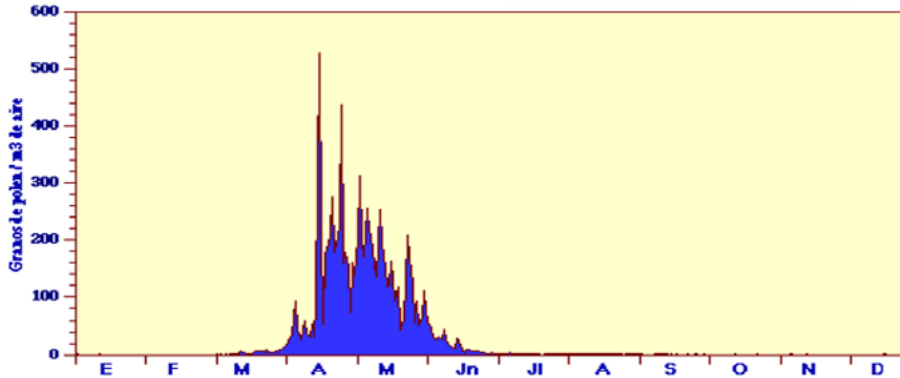
En un estudio reciente realizado en pacientes asmático tanto con eosinofilia alta como baja, se correlacionó el aumento de TSLP en suero, esputo y BAL con el aumento de la HPRB con manitol, lo que demuestra que esta alarmina puede actuar sobre el músculo liso del árbol bronquial y probablemente también sobre los mastocitos, independientemente del grado de inflamación T2, concretamente de la inflamación eosinofílica.

En la RA el mecanismo etiopatogénico es mayormente inflamación T2, y cuando está muy evolucionada suele generar hiperreactividad nasal inespecífica, siendo responsable de síntomas nasales sin necesidad de exposición a AA. Los mecanismos de sensibilización a los AA en la RA son complejos, y muy recientemente, se ha intentado descifrar mediante estudio del transcriptoma nasal (conjunto de moléculas de diverso RNA producidos a partir de DNA de las células epiteliales de la mucosa nasal en un momento dado) en una población de pacientes alérgicos a una serie concreta de AA, ácaros, pólenes, epitelios..., identificándose redes de transcripciones relacionadas los alérgenos sensibilizantes, y estando implicados en las respuestas de quimiotaxis de linfocitos, mastocitos, IL-4 y antivirales.

#### **2.4. Aeroalérgenos desencadenantes de la ERA**

Los AA de exterior son fundamentalmente los pólenes, pero a veces los epitelios de animales lo son, mientras que los de interior son ácaros, epitelios y pelos de mascotas como perro o gato y mohos. En el ya mencionado estudio alergológico 2015, puso de manifiesto que en la ERA alérgenos sensibilizantes en España son los pólenes en el 70,8%, y en el 42,2 % lo eran los ácaros, ya distancia epitelios de animales domésticos (perro y gato) y mohos (4,3%), siendo frecuente la

**Figura 7.** Polinización de olivo . Foto de flor abierta de variedad manzanilla en marzo, en Malaga. AMP



polisensibilización; en primavera son los pólenes, pero también hay picos de sintomatología en esta época por aumento de ácaros del polvo cuando hubo lluvias recientemente; también puede haber polinizaciones adelantadas a la primavera debido a cambios en la climatología; como ya se ha comentado es frecuente que los pacientes sean alérgicos a más de un aeroalergeno, y como se puede comprender, la anamnesis exhaustiva es fundamental para filiar al máximo cual o cuales

son los alérgenos más responsables y candidatos a un tratamiento inmunoterápico; en cuanto a los pólenes, gramíneas (poaceas) y cupresáceas existen en casi todas las partes del globo en especial los primeros, además en norte América hay ambrosía (ragweed), en centro y norte de Europa abedul; zonas mediterráneas es muy predominante el olivo y también, aunque menos la parietaria. En nuestro país según el mencionado estudio (Alergológica) los pólenes más importantes son gramíneas (38,2%) y olivo (34%) y menos cupresáceas (9,3%), plátano de sombra (7%), plantágo (5,7%), artemisia (1,9%) y parietaria(1,2%); el olivo es muy relevante en toda la geografía mediterránea, dada la gran extensión cultivos haciendo que las cantidades de granos de polen por metro cubico en mayo y junio sean extremas, así en Jaén no es raro encontrar varios miles de granos por metro cubico de aire; eso hace que los síntomas sean muy intensos; además dada la gran cantidad de variedades de olivo (más de 2000 a lo largo de todo el litoral mediterráneo), hace que las polinizaciones en una misma área geográfica de variedades distintas abarquen más meses de sintomatología para los pacientes, y más aun conociendo que el grano de polen de olivo puede ser aerotransportado alrededor de 50 kilómetros. Hay plantas silvestres con flores hermosas como el Diente de León (*Taraxacum officinalis*) que pertenece al igual de que Artemisia, a la familia de las Asteráceas o Compuestas y que pueden ser causa de rinitis o asma; de la misma familia aunque más raramente también el girasol (*Heliantus*), puede causar patología respiratoria; las cantidades de polen a las que se puede estar expuesto s en estos casos, son muy inferiores en cantidad en comparación a otros pólenes, como el olivo.

Cupresáceas y parietaria, que la urticácea de mayor relevancia alérgica inician la polinización ya a veces desde el otoño, lo que teniendo en cuenta lo frecuente de la polisensibilización en pacientes alérgicos a pólenes, convierte la sintomatología expresada por ellos más que en primavera en perenne.

En la ERA con síntomas perennes, los AA más frecuentemente responsables son los ácaros del polvo doméstico, epitelios y mohos, siendo los ácaros de mayor relevancia, *Derpatophagoides pteronissinus* (Dp) y *Dermatophagoides farinae* (Df); no son visibles a simple vista, midiendo entre 0,2-0.4 mm; en la actualidad según fuentes diferentes, se admite cada uno tienen entre 35 y 39 proteínas alérgicas, existiendo una muy importante reactividad cruzada en ambos, incluso entre la mayoría de ácaros; la similitud alérgica entre Dp y Df es grande en especial algunos de sus alérgenos mayores como Der p2 y Der f2, (superior al 80%)

**Figura 8.** *Parietaria judaica* ( fotos tomadas de Aracena en marzo y Bubión en abril). AMP



**Figura 9.** *Taraxacum officinale*, AMP



**Figura 10.** Acaros *Dermatophagoides*; foto tridimensional; Dp y Df F. AMP



pero aunque en la mayoría de los pacientes la sensibilidad es a los dos, en algunos casos los es más a uno de ellos; con muy alto parecido alérgico a estos, el *Euroglyphus maynei*, también existente en el polvo doméstico. Estos arácnidos microscópicos son muy sensibles a la falta de agua y a las temperaturas extremas, es por lo que abundan más áreas geográficas costeras, con cierto grado de humedad y temperaturas suaves (entre 5 y 25 grados centígrados), por este motivos en verano que la humedad desciende por debajo del 70%, desaparecen; otros tipos de ácaros, son los de almacén, más frecuentes en domicilios rurales; el más prevalente en nuestro entorno en el *Lepidoglyphus destructor*, tiene parecido alérgico con los anteriores, pero bastante menos. Los mohos también abundan en lugares con humedad; el más prevalente en causar alergia en España es la

Alternaria, pero, aunque más raramente hay otros (Cladosporium, Penicilium...) que pueden hacerlo.

## 2.5. Enfermedad respiratoria alérgica y genética

La atopia, es decir la capacidad para producir IgE específica contra aeroalergenos, la posibilidad de padecer rinitis o asma, tiene una dependencia clara de la genética del individuo; en 1982, en las primeras investigaciones sobre IgE, asma, genética... se pensaba que había pocos genes implicados, pero en poco se supo que había más de 100, con el paso de los años y nuevas técnicas de investigación genética (GWAS, Genoma-Wide association, study) que comparan los genomas de miles de individuos, para identificar variantes genéticas comunes como los cambios en un solo nucleótido (SNPs, single polymorfism nucleótides) que se pueden asociar estadísticamente con un síntoma o enfermedad específica; desde hace bastante tiempo es conocido en el brazo corto del cromosoma 5 (5q31-34) se localizan genes que codifican la producción de citoquinas como IL4, IL5, IL13, y la fracción alfa del receptor de IL4, así como el receptor beta adrenérgico (ADRB2); en el cromosoma 11(11q13), el receptor de alta afinidad para la IgE; en estos cromosomas hay locus relacionados con la HPRB; pero hay muchos más ya conocidos, y quedan aún por investigar. Muy recientemente se han investigado genes relacionados la temprana aparición de sibilancias en niños, como GSDMB en el brazo largo del cromosoma 17 (sibilancias de inicio temprano) o GDHR3, (sibilancias persistentes).

## 3. Diagnóstico

### 3.1. Clínica

Se fundamenta en un cuestionario alergológico minucioso y unas pruebas diagnósticas exhaustivas. en la RA la sintomatología más típica son la salvas e estornudos, prurito nasal de velo paladar y ocular(en más del 80% la rinitis se acompaña de conjuntivitis), congestión nasal y rinorrea acuosa, pero pueden faltar algunos; y en el caso del asma, sensación de dificultad respiratoria, tos, sibilancias y constricción de tórax, si bien también el paciente puede no describir bien alguno de ellos; hay que considerar que la tos puede aparecer por goteo nasal posterior, o

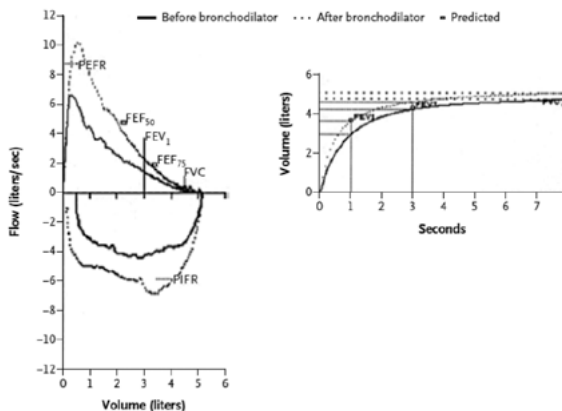
reflujo gastroesofágico, e inducirnos con relativa frecuencia a un falso diagnóstico de asma; cuando en la ERA perenne, la causa son los ácaros, hay notable mejoría en los meses de verano, porque en zonas geográficas de poca pluviosidad en esta época, la escasa resistencia de estos a la falta les hace no sobrevivir, esta mejoría no ocurre si además hay sensibilización a perro o gato; por otra parte podemos tener sintomatología perenne con pólenes, así las cupresáceas pueden polinizar a veces desde otoño a primavera, y el olivo lo suele hacer casi hasta julio; también a veces tras una primavera con intensa sintomatología, la hiperreactividad nasal, o bronquial inespecífica puede persistir más allá de la estación polínica y prolongar algunos síntomas

### 3.2. Pruebas in vivo

El test cutáneo mediante prick, es una técnica segura con ausencia de reacciones sistémicas según los datos disponibles; con una técnica depurada para evitar falsos positivos sobre todo en pacientes con dermatografismo, y con una batería de aeroalérgenos relevantes en el área geográfica local, que debiera incluir pólenes (olivo, gramíneas, ciprés, parietaria, plátano de sombra, salsola, artemisia, plátano), ácaros del polvo, alternaria, y epitelios de perro y gato, sin olvidar que en áreas rurales puede haber caballos. Hay que tener siempre en cuenta la posibilidad de falsos negativos, así hay medicaciones que pueden artefactar o negativizar las pruebas, no solo los antihistamínicos, cualquier fármaco con acción antiinflamatoria, como los corticosteroides, o los antiinflamatorios no esteroideos pueden hacerlo.

Unas pruebas funcionales respiratorias, mediante una maniobra de capacidad vital forzada, tanto una curva flujo volumen (FV) como volumen tiempo (VT) demostrando una disminución de FEV1, o de la relación FEV1/FVC con un test broncodilatador positivo, pueden ayudarnos a confirmar el diagnóstico de asma. En casos de duda un test de hiperreactividad bronquial con metacolina, o hiperventilación isocapnica pueden ser también de una gran ayuda; la morfología de la curva FV es muy importante de valorar, así en sujetos sanos al hacer la espirometría, el descenso del flujo espiratorio es proporcional al del volumen pulmonar de forma lineal, pero cuando hay patología obstructiva no es así, existiendo una tendencia a la concavidad indicando que la velocidad de expulsión del aire espiratorio se enlentece más de lo esperado, conforme disminuye el volumen

**Figura 11.** Gráfica espirométrica .Curva flujo volumen y curva Volumen/tiempo ambas con test broncodilatador positivo. *AMP*



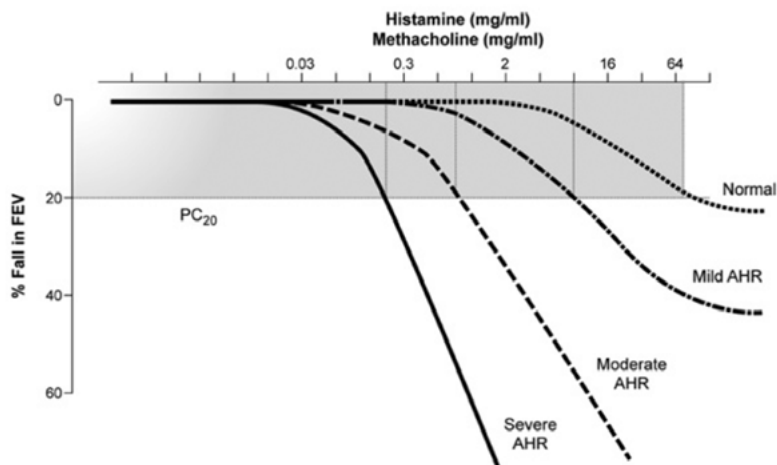
de aire espirado. La medición del pico de flujo (PF peak Flow) que es el punto más alto de flujo espiratorio de la curva FV, puede ser válido para el diagnóstico de asma, si la variación entre noche y día es superior al 20%, en una serie de al menos 1-2 semanas.

Con bastante frecuencia pacientes afectados de asma leve tiene curvas no obstructivas (curva FV sin concavidad o VT sin desviación a la derecha), puede ser de utilidad un test de medición de óxido nítrico exhalado (FeNO); este gas lo producen las células epiteliales bronquiales actuando como vasodilatador mejorando la relación ventilación/perfusión, indicando inflamación; en los asmáticos, es superior a 20 ppb (partes por billón), y en asma grave suele estar por encima de 50 ppb. Tiene falsos positivos, así en la Rinitis alérgica, exacerbaciones de EPOC y algunas otras enfermedades, está también elevado.

### 3.3. Pruebas in vitro

Existe hoy día la posibilidad de efectuar determinación de IgE específica mediante Inmuno-CAP para casi todos los aeroalérgenos relevantes mayormente implicados como causantes de rinitis o asma; en de la mayoría de los pólenes causantes (olivo, gramíneas, ciprés, parietaria, plátano de sombra, salsola, artemisia, plantago) existe la opción de incluir en el estudio, la determinación alérgenos mayores y menores, como

**Figura 12.** Test de provocación bronquial inespecífico (con metacolina): curva en sujeto normal, y con HPRB leve, moderada y severa. AMP



ole 1, ole e7 y ole e9 para el olivo, o phl p1, phl p5 para phleum como gramínea más representativa, y más específicas de estos pólenes phl p12 ole e2 profilinas de ambos, que son proteínas contenidas en casi todos los pólenes, y pueden ser responsables de reactividad cruzada. en el caso de los ácaros más relevantes dp, dp, la similitud entre alérgenos del grupo 1 (Der p1 y der f1) y grupo 2 (der p2, der f2), considerados mayores es muy elevada aproximándose al 90% sin embargo a der p23 o der f23 son muy específicos, de sensibilización a dp o df, lo que pudiese tener su relevancia a la hora de tratamiento inmunoterapico lo más específico posible. Como una prueba diagnóstica de futuro, el análisis de metabolitos en condensado de aire exhalado, muestra un aumento sobre todo de los procedentes de ácidos grasos insaturados, que no se detecta en sujetos sanos, lo que permite ayudar en el diagnóstico de asma en adultos.

#### 4. Tratamiento de la enfermedad respiratoria alérgica (ERA)

Siempre habrá que tratar de aliviar o hacer desaparecer los síntomas, y además procurar combatir la causa que los desencadena, en cuanto a lo primero hay un importante arsenal de medicamentos; evitar la causas no siempre es posible y hay que recurrir a la inmunoterapia con alérgenos (IMTA), por el momento única forma de hacer

**Tabla 1.** Antihistaminicos de 1ª generación

Grupo (clasificación)	Principio activo	Nombre comercial
<b>Etanolaminas</b>	Difenhidramina	Soñodor® Bisolvón comp® Paidoterín®
<b>Piperazinas</b>	Hidroxicina	Atarax®
<b>Alquilaminas</b>	Clorfeniramina	Alergical®
<b>Alquilaminas</b>	Dexclorfeniramina	Polaramine® Celesemine®
<b>Fenotiazinas</b>	Prometazina	Fenergan®
<b>Otros antihistamínicos H1 de 1ª generación</b>	Ciproheptadina	Periactín®

cambiar de manera definitiva la evolución de la enfermedad. En el caso de los animales domésticos, se puede prescindir de ellos, pero a veces no es tan fácil, además está demostrado de perros, o gatos u otros animales como caballos próximos a nuestro domicilio pueden generar síntomas sin que vivan con nosotros. La exposición a pólenes es en los meses de primavera se puede evitar mayormente no acudiendo al campo o con el uso de mascarillas. Los ácaros son muy sensibles a la falta de agua, de tal manera que, disminuyendo la humedad intradomiciliaria, se les puede combatir, de hecho, en áreas geográficas costeras de poca pluviometría, en los meses de verano los pacientes alérgicos experimentan notable mejoría, por ese motivo.

En los últimos 20 años ha aparecido tratamientos que bloquean a citoquinas, anticuerpos IgG, denominados Biológicos, normalmente solo indicados en casos graves de asma y en algunos casos de Rinitis crónica con poliposis nasal grave, por su elevado coste, pero de ellos hablaremos más adelante.

#### 4.1. Tratamiento farmacológico de la rinitis alérgica

Los episodios de síntomas remiten bien con antihistamínicos(AH) solos o acompañados de descongestivos, ya vía oral o tópica; los AH de primera generación son sedativos todos, y en su mayoría abre claramente el apetito, algunos de ellos ya no existen; el más utilizado en la actualidad es la dextroclorfeniramina, en parte por ser

**Tabla 2.** Antihistaminicos de 2ª generación

Generación / vía	Subgrupo/Principio activo
Segunda generación	<b>Piperazinas:</b> Cetirizina
	<b>Piperidinas:</b> Astemizol; Terfenadina
	Loratadina
	Fexofenadina
	Mizolastina
	Ebastina
	Rupatadina
Nuevas generaciones	Desloratadina
	Levocetirizina
	Bilastina
Tópicos	Azelastina
	Olopatanol

el único disponible vía parenteral; este y otros similares se emplean mucho en pediatría por su ya conocida seguridad. Los de 2ª generación, son menos sedativos pero lo son, y muchos de ellos abren el apetito; de ellos es muy utilizado la cetirizina, a veces en comprimidos que la combinan con descongestivos como la pseudoefedrina, siendo muy eficaz cuando la sintomatología es muy intensa; AH de nueva generación la bilastina es el más usado por su eficacia, permitiendo aumentar su dosis hasta 3-4 veces; lo hay también como colirio; con una amplia experiencia en su uso en estos últimos años, no hay dato a cerca de ser sedativos o aumentar en apetito.

Los Corticosteroides inhalados (CSI) son el tratamiento farmacológico más potente en la RA; Fluticasona furoato y Mometasona furoato son los CSI de mayor eficacia y mejor tolerabilidad en la actualidad, y además se dispone de ellos en combinación con antihistamínicos tópicos (azelastina, olopatanol) que potencian su acción y actúan con mayor rapidez.

El tratamiento de la RA ejerce un efecto positivo en el buen control del asma.

**Tabla 3.** Corticoides inhalados en la rinitis alérgica

Tipo	Fármaco / combinación	Dosis	Posología / notas
<b>Monoterapia</b>	Beclometasona dipropionato	50 mcg	Cada 12 h
	Budesónida	200 mcg	Cada 24 h
	Fluticasona propionato	100 mcg	Cada 24 h
	Mometasona furoato	100 mcg	Cada 24 h
	Triamcinolona acetónido	100 mcg	Cada 24 h
	Flunisolida acetónido	50–100 mcg	
<b>Combinación</b>	Azelastina + Fluticasona propionato	135 mcg + 50 mcg	1 inhalación / 1 h
	Olopatanol + Mometasona furoato	600 mcg + 25 mcg	2 / 12 h

#### 4.2. Tratamiento farmacológico del asma bronquial

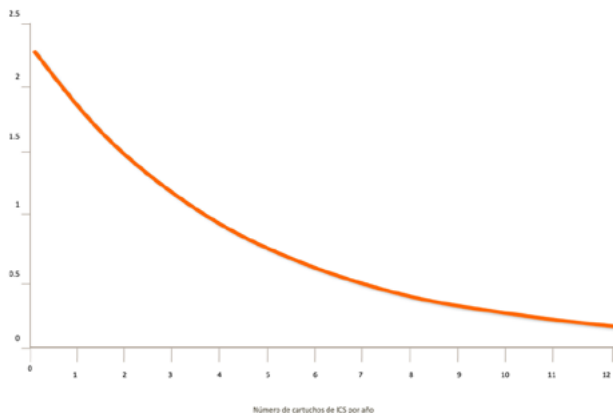
En el asma se debe intentar siempre hacer un tratamiento integral, que supone además e controlar la inflamación y el broncoespasmo del árbol bronquial, un tratamiento etiológico que implica evitar infecciones respiratorias, exposición a aeroalérgenos, modular la respuesta inmunoalérgica vacunas antialérgicas con aeroalérgenos(OMS1988), y siempre procurar una rehabilitación respiratoria, donde el ejercicio y deporte juega un papel primordial. La medicación más segura y eficaz para controlar la sintomatología asmática tanto a largo como a corto plazo hoy por hoy son los corticoides inhalados (CSI), solo o en combinación con broncodilatadores B2 de larga acción (*long action  $\beta_2$ -agonist* -LABA), y como medicación de rescate los  $\beta_2$  de corta acción (*short action  $\beta_2$ -Agonist* -SABA), salbutamol, o terbutalina han sido considerados durante muchos años, de elección, si bien muy recientemente, ha quedado demostrado que el uso de estas combinaciones como medicación de rescate es más eficaz que estos broncodilatadores, incluso hay metaanálisis que demuestran que el abuso de ellos (considerando como tal, consumir más de 3 envases por año), se relaciona con aumento de mortalidad y de exacerbaciones.

**Tabla 4.** Medicación inhalada disponible en el tratamiento del asma

Clase terapéutica	Subclase	Principio activo(s)
<b>Corticoesteroides inhalados (CSI)</b>		Beclometasona dipropionato (BDP)
		Budesonida (BU)
		Fluticasona propionato (FP)
		Mometasona furoato (MF)
		Fluticasona furoato (FF)
<b>Broncodilatadores</b>	SABA	Salbutamol (albuterol) Terbutalina
	LABA	Salmeterol Formoterol Indacaterol Vilanterol
	LAMA	Tiotrópico bromuro Glicopirronio
	<b>Combinaciones</b>	CSI / LABA
<b>Triple terapia</b>		FF / Vilanterol MF / Indacaterol
		BDP / Formoterol / Glicopirronio MF / Indacaterol / Glicopirronio

Podemos decir sin riesgo de equivocarnos que «hay un antes y un después» a la aparición de los CSI, en el tratamiento del AB, demostrándose una disminución de la mortalidad por asma, de un 21 % en relación con el uso de CSI (Figura 13); durante períodos de riesgo, como primavera, o probables exposiciones prolongadas a determinados aeroalérgenos, los CSI a dosis incluso baja son bastante útiles en la prevención de los síntomas.

**Figura 13.** Relación entre uso de CSI y mortalidad por asma anual (disminuyo un 21%). Datos de una cohorte de 30569 sujetos (edades 4.44 años) . Suissa S, Emst P, Benayoun S et als. Low-Dose inhaled corticosteroids and the prevention of death. *N Engl J Med* 2000; 343:332-336.



A inicios del siglo actual, quedo patente en el estudio Goal (Bateman,2004) que para conseguir el control sintomático del asma era bastante mejor combinar el Salmeterol con Fluticasona propionato, que duplicar la dosis de este CSI ; pocos años después se vio de bajas dosis de CSI en combinación fija con un SABA o con un LABA(CSI/SABA o CSI/LABA) usados como medicación de rescate en paciente con asma leve era igual de eficaz de una dosis diario del doble de dosis CSI, en la prevención de exacerbaciones graves, con el beneficio de tomar bastante menor cantidad de CSI acumulado a los largo de los meses; también fue muy interesante ver que un CSI/LABA a dosis bajas como mantenimiento y la misma medicación como rescate, era más eficaz que dosis más altas (terapia SMART), en la prevención de exacerbaciones graves ; en estudios similares también quedo demostrado que combinaciones similares usadas a demanda era más eficaces para prevenir las, que el uso exclusivo de SABA.

Este año pasado se publicó un metaanálisis, donde pacientes tratados con combinación de CSI /LABA de manera continua bien controlados de su asma, cuando pasan a usar el mismo CSI/LABA a demanda, siguen manteniendo su buen control de la enfermedad. Tras lo referido, parece algo evidente que el uso a demanda de cualquiera de estas combinaciones podría sustituir a Terbutalina y Salbutamol como

medicación a demanda, dada su probada mayor eficacia para prevenir futuras exacerbaciones asmáticas. En la actualidad Beclometasona dipropionato, Budesonida, Fluticasona propionato, Fluticasona furoato y Mometasona furoato como corticosteroides inhalados en combinación fija con broncodilatadores de larga acción, Formoterol, Salmeterol, Vilanterol, o Indacaterol, y Salbutamol, de corta acción, son utilizadas con buen resultado; aunque no hay a penas estudios comparando la eficacia de unas con otras, muy recientemente en un estudio en vida real de pacientes tratados con Fluticasona fuorato/ Vilanterol demostraron mejor resultado en la prevención de la tasa de exacerbaciones asmáticas, que otros que lo hicieron con Beclometasona dipropionato/ Formoterol, o Budesónida/ formoterol.

Los antimuscarínicos de larga acción (Bromuro de Ipatropio o de Tiotropio) también son como el tratamiento antiasmático, solos o en combinación fija con CSI y LABA lo que se conoce como «triple terapia»; CSI/LABA/ LAMS tanto a dosis medias como altas no reducen la tasa de hospitalizaciones por exacerbaciones graves, si en el caso de exacerbaciones moderadas (reduciendo la cantidad de CSI) en comparación con CSI/LABA, por otra parte los efectos diversos a largo plazo están aun pobremente definidos.

Como medicación no inhalada, el Montelukast puede tener indicación con tratamiento preventivo en población infantil, así como en pacientes asmáticos que padecen crisis de broncoespasmo por AINES, desde hace más de dos décadas sabemos que en pacientes con asma persistente que con SABA a demanda está mal controlados, bajas dosis de CSI resultan más eficaces que Montelukast.

Además de los medicamentos antiasmáticos reseñados, son utilizables con seguridad, Teofilinas, y Cromonas.

El tratamiento de urgencias de las exacerbaciones fundamentalmente, monitorización de frecuencia cardiaca y respiratoria, saturación de oxígeno y medicación inhalada, de broncodilatadores y antimuscarínicos en aerosol y de ser necesario parenteral (ver Tabla 5).

### **4.3. La inmunoterapia con aeroalérgenos (IMTA) como tratamiento etiológico en la enfermedad respiratoria alérgica**

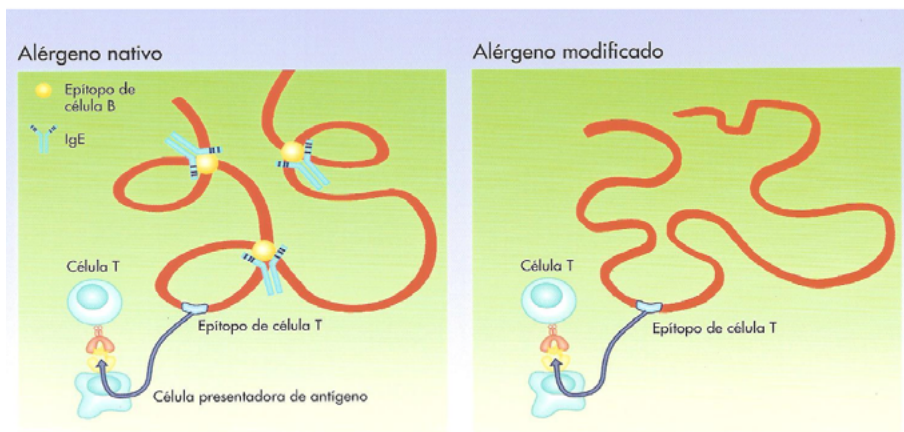
Consiste en la administración controlada de extractos alérgicos a pacientes inequívocamente alérgicos, con el objetivo de conseguir tolerancia inmunológica a los aeroalérgenos, por parte del organismo, a cambiando así el curso de la

**Tabla 5.** Tratamiento en urgencias de las exacerbaciones asmáticas

Paso / fase	Fármaco / medida	Dosis / pauta
<b>Monitorización inicial</b>	Frecuencia cardiaca (FC) Frecuencia respiratoria (FR) Saturación de O <sub>2</sub> (SpO <sub>2</sub> )	
<b>1. Tratamiento inicial</b>	β2-agonistas + antimuscarínicos inhalados	Salbutamol (suspensión); Bromuro de ipratropio 400 mg
	Oxigenoterapia	
	Corticosteroides sistémicos	
<b>2. Si persiste gravedad / no respuesta</b>	β2-agonista vía β2-agonistas	1 ampolla de salbutamol 0,5 mg s.c.; o perfusión i.v.: ½ ampolla en 250 ml suero salino en perfusión 2 h
	<b>Alternativa:</b> Adrenalina s.c.	½ ampolla
<b>3. Si persiste gravedad / no respuesta</b>	Aminofilina (240 mg)	1½ ampolla en 250 ml suero en 30 min
	Intubación (si es necesario)	

enfermedad; fue considerado por la organización mundial de la salud como único tratamiento capaz de modificar el curso evolutivo clínico de las enfermedades respiratorias alérgicas, esto e rinitis y asma bronquial, pudiendo llegar incluso a dejar de padecerlas (OMS 1998). Los primeros datos del uso de IMTA en rinitis o asma datan de principios de siglo XX (Leonard Noon -1911-) y en 1993 la Academia Europea de Alergología publica su primer documento de posicionamiento (EAACI Position Paper on AIT); durante un largo periodo los tratamientos disponibles eran extractos alérgicos nativos administrados vía subcutáneas (s,b,c.), no exentos de riesgos por reacciones sistémicas, aunque en la mayoría de los casos, leves o moderadas; ya en la década de los noventa aparecen los tratamientos sublinguales (SL) inicialmente en gotas y a inicios del siglo XXI, aparecen en tabletas sublinguales, para gramíneas y ácaros. En 2008 la EMA (Agencia Europea del Medicamento) publica un documento de guías prácticas sobre el uso de la IMTA. Un gran avance supuso la aparición de extractos modificados, conocidos también

**Figura 14.** Alergoide; la molécula e. extracto nativo al polimerizarse se desestructura perdiéndose los epítomos de células B que son los que se combinan con la IgE específica, pero le quedan algunos para células T, conservando inmunogenicidad



como alérgoides, mediante polimerización de nativos, consiguiendo hacer desaparecer los epítomos de células B y conservando al menos en parte los epítomos de células T, lo que permite hacer disminuir las reacciones adversas, sobre todo las sistémicas, que llegan a desaparecer, al menos las inmediatas. Las vías de administración más usadas en la actualidad son la subcutánea y la sublingual, ya en gotas o tabletas, aunque también existe la vía intradérmica y la epicutánea aun poco utilizadas; y se han llevado a cabo ensayos clínicos con vía intraganglionar.

El mecanismo alérgenos específico de la IMTA consiste en inducir tolerancia inmunológica; para ello las células dendríticas captan el alérgeno administrado, y tras procesarlo inducen la generación de células T reguladoras alérgeno específicas a partir de T nativas, que a su vez mediante la producción de IL10 y TGFbeta, inducirá la formación de células B reguladoras alérgenos específicas (Células Breg) cuya finalidad es producir IgG4 (anticuerpos bloqueantes); la IL10 y TGFbeta procedente de Treg suprimen la proliferación de Th2 sus citoquinas, cuya ausencia se tornará en disminución de la actividad de basófilos, mastocitos, eosinófilos y actividad de ILC2.

El primer metaanálisis que demuestra que la IMTA es un tratamiento de elección en pacientes asmáticos alérgicos a ácaros del polvo doméstico es el de Abramson MJ (1995), publicado en la *Cochrane Library* y en una de las revistas

de Neumología más relevantes (*Am J Respir Crit Care Med*). En años posteriores se han publicado numerosos metaanálisis con ácaros y otros AA, que demuestran mejoría en los escores de síntomas y medicación, así como disminución de la HPRB. Asimismo, en rinitis alérgica (RA), un metaanálisis de la *Cochrane Library* (M. Calderón) concluye que la IMTA en la RA estacional conduce a una reducción significativa del escore de síntomas, con una notoria mejoría clínica. Por último, es de interés señalar que el tratamiento con IMTA en pacientes con RA previene la aparición de asma, tal como quedó demostrado en un amplio estudio publicado hace ya 10 años.

El primer estudio de eficacia en asma con extracto Alergoide de ácaros a doble ciego con placebo, es de 2005, y contó con mi contribución entre los autores; posteriormente hubo otros estudio similares. El primer gran estudio demostrando la eficacia de IMT con tabletas de extracto de ácaros en pacientes con asma alérgica, publicado en la revista JAMA, llevo a GINA 2023 a recomendar por primera vez en pacientes con asma alérgica.

En un muy reciente estudio en vida real a largo plazo de IMTA en niños y adolescentes (n=11036) con Rinitis y, o asma, la efectividad fue evidente, con una gran mejoría en el control de la enfermedad, sugiriendo un efecto modificador de la evolución por la inmunoterapia. Igualmente en otro estudio en vida real la terapia con SLIT en niños y adolescentes, demostró gran eficacia, con reducción de prescripciones de antibióticos y de hospitalizaciones, con menor costo sanitario, con beneficios mantenidos pasados los tres años después concluir el tratamiento.

La incorporación de nuevos adyuvantes en los Alergoides, como Tirosina, Manano (Polisacárido derivado de la pared celular de levaduras -*Saccharomyces cerevisiae*-con abundantes residuos de manosa), o MPL (Monofosforil lipídico, A polisacárido de pared bacteriana -*Salmonella Minnesota*-) facilitan la presentación de antígeno en las CD, que entre otras cosas tienen receptores para manosa -CD206-; esto ha mejorado la captación de estos extractos por las células dendríticas, facilitando así la inducción de formación de células T reguladoras.

No se ha de olvidar que la IMTA evita la exposición a largo plazo a terapias con corticosteroides, que no resultan inocuas; un estudio de 1992 pone de manifiesto que dosis superiores a 400 mcg por metro cuadrado de superficie corporal en niños con asma disminuye el depósito óseo de osteocalcina y carboxipeptidasa procologena I, pudiendo ocasionar disminución del crecimiento en niños; así mismo en adultos los CSI a largo plazo aumentan el riesgo de aparición de

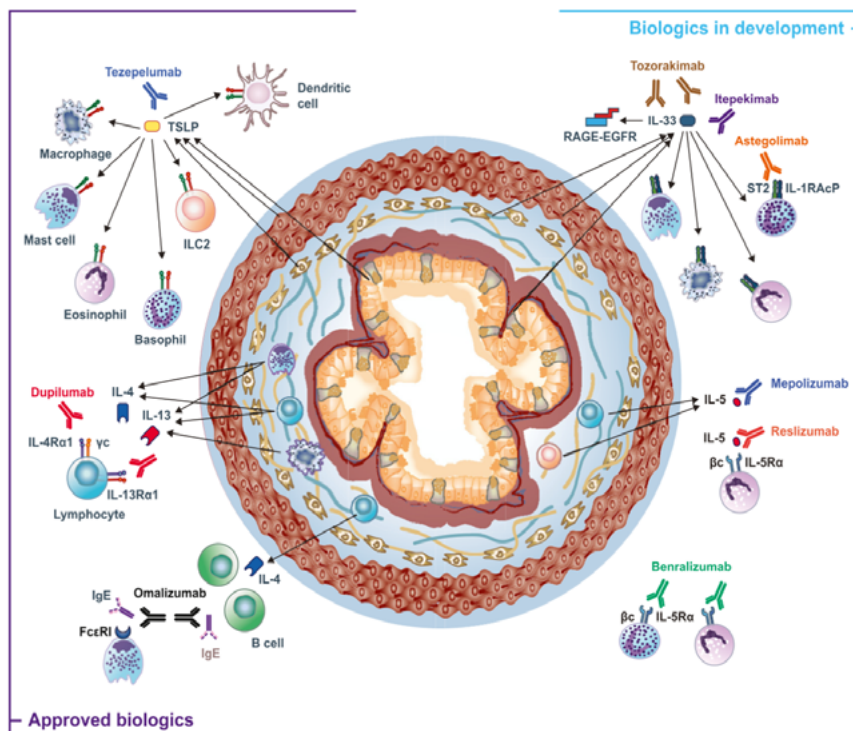
cataratas subcapsulares posteriores y dosis elevadas de Fluticasona propionato o Budesónida pueden disminuir el cortisol sérico y supresión suprarrenal.

#### 4.4. Tratamiento con agentes biológicos

En el asma grave para prevenir la exacerbaciones se puede disponer de uso de anticuerpos monoclonales (Acm, conocidos como biológicos); la primera de estas moléculas investigada con éxito y sobre el que se dispone de mayor experiencia es el omalizumab, una anti-IgE monoclonal humanizado recombinante (IgG 1 humana 95% y 5% de origen murino) indicado en asma moderada o grave cuando no puede ser adecuadamente controlada con LABA y CSI, en todas las edades a desde los 6 años, indicada incluso en mujeres embarazadas al no evidenciar mayor riesgo de anomalías congénitas en recién nacidos que en grupo control; al combinarse con moléculas circulantes de IgE independientemente de su especificidad a alérgenos, bloquea la unión de la IgE a los receptores de alta afinidad de los mastocitos; años después se demostró que reduce el número de receptores en los mastocitos.

En los años siguientes, han seguido apareciendo nuevos Acm dirigidos contra citoquinas, alarminas o sus receptores, responsables de la inflamación T2 (un resumen de ello se aprecia en la figura 15); el Dupilumab es un Acm completamente humano que bloquea la parte compartida del receptor para IL4 e IL13, ambas con un papel clave en el desarrollo de la inflamación T2 en múltiples enfermedades, entre ellas el asma, así pacientes con asma, moderada, reduce la tasa de exacerbaciones graves o moderadas, y mejora la función pulmonar incluyendo la obstrucción de las vías aéreas finas (aumentando el Flujo espiratorio forzado entre 25%-75% de la capacidad vital forzada, FEF25%-75%); en un estudio, el tratamiento prolongado con Dupilumab consigue remisión clínica en pacientes con asma T2. Hay 3 Acm que bloquean la acción inflamatoria ejercida por los eosinófilos, Mepolizumab que bloquea directamente a la IL5, Reslizumab dirigido contra IL5 y su receptor, Benzralizumab, contra la fracción alfa del receptor de la IL5; los tres consiguen una notable disminución de eosinófilos, con la consiguiente mejoría clínica en el asma y el Mepolizumab consigue mejorar el remodeling. El Tezepelumab es un Acm dirigido contra la TSLP impidiendo que se una al receptor; esta alarmina derivada del epitelio bronquial cuando es sometido a cualquier perturbación, como hemos visto tiene un papel muy importante en la patogénesis del asma mediante el efecto ejercido sobre muchas células tanto de

**Figura 15.** Terapias con Biológicos usadas en la actualidad en pacientes con asma; Omalizumab se combina con IgE circulante impidiendo su unión al receptor; Dupilumab lo hace con la fracción compartida de los receptores para IL4 e IL13; Mepolizumab, Reslizumab y Benralizumab disminuyen la tasa de eosinófilos por mecanismos parecidos; Tezelepezumab se combina con TSLP; bloqueando la actuación de , Tozorakimab ,Itepqkimab y Astegolimab. Bradding P, Porsberj Cote et als. Airways hyperresponsiveness in asthma: The role of epithelium. *J Allergy Clin Immunol* 2024; 153:1881-92



la inmunidad innata (ILC2) como adaptativa (macrófagos, mastocitos, eosinófilos basófilos); en pacientes con asma grave incontrolada, consigue mejoría y remisión clínica; como se ha demostrado actúa tanto en la respuesta inmune tipo 2 como no tipo2. Se ha conseguido por biotecnología, un pequeño anticuerpo inhalable bivalente dirigido contra TSLP que en estudios preclínicos realizados en primates y ratones, demostró efecto inhibitorio sobre la unión de esta alarmina y

su receptor con la subsiguiente acción antiinflamatoria, y en fase I buena seguridad y tolerancia en voluntarios sanos.

Hay nuevos biológicos en desarrollo, Tozorakimab e Itepekimab (anti IL33) y Astegolimab (anti receptor IL1).

## 5. Bibliografía recomendada

- 1) ABRAMSON, M., PUY, R., WEINER, J. (1995). «Is allergic immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials», *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 151(4), pp. 969–974.
- 2) AMEAL, A., VEGA, J.M., FERNÁNDEZ, S., MIRANDA, A., et al. (2005). «Double-blind, placebo-controlled study to assess efficacy and safety of a modified allergen extract of *Dermatophagoides pteronyssinus* in allergic asthma», *Allergy* 60, pp. 1178–1183.
- 3) BARDING, P., PORSEBJERG, C., COTÉ, A., et al. (2024). «Airway hyperresponsiveness in asthma: the role of the epithelium», *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 153, pp. 1181–1193.
- 4) BATEMAN, E.D., BOUSHEY, H.A., BOUSQUET, J., et al. (2004). «Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study», *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 170, pp. 836–844.
- 5) BATEMAN, E.D., REDDEL, H.K., O'BYRNE, P.M., et al. (2018). «As-needed budesonide–formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma», *New England Journal of Medicine* 378, pp. 1877–1887.
- 6) BRIGHTLING, C.E., GUPTA, S., GONEM, S., et al. (2011). «Lung damage and airway remodeling in severe asthma», *Clinical and Experimental Allergy* 42, pp. 638–649.
- 7) BOUSQUET, J., LOCKEY, R., MALLING, H.J., et al. (1998). «Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper», *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 102, pp. 558–562.
- 8) BOUSQUET, J., CABRERA, P., BERKMAN, N., et al. (2005). «The effect of omalizumab on asthma exacerbations and emergency visits in severe persistent asthma», *Allergy* 60, pp. 302–306.

- 9) BOUSQUET, J., BOULET, L.P., PETERS, M.J., et al. (2007). «Budesonide–formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma versus high-dose salmeterol–fluticasone», *Respiratory Medicine* 101, pp. 2437–2446.
- 10) BURGESS, J.A., WALTERS, E.H., BYRNES, G.B., et al. (2007). «Childhood allergic rhinitis predicts asthma incidence and persistence to middle age», *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 120, pp. 863–869.
- 11) BUSSE, W.W., LEMANSKE, R.F. (2001). «Advances in immunology: asthma», *New England Journal of Medicine* 344(5), pp. 350–362.
- 12) BUSSE, W.W., RAPHAEL, G.D., GALANT, S.P., et al. (2001). «Low-dose fluticasone propionate compared with montelukast for first-line treatment of persistent asthma», *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 107, pp. 461–468.
- 13) BUSSE, W.W., MORGAN, W.J., GERN, J.E., et al. (2011). «Randomized trial of omalizumab for asthma in inner-city children», *New England Journal of Medicine* 364, pp. 1005–1015.
- 14) CALDERÓN, M.A., ALVES, B., JACOBSON, M., et al. (2007). «Immunotherapy with allergen injections for allergic rhinitis», *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007(1), CD001936.
- 15) CUMMING, R.G., MITCHELL, P., LEEDER, S.R. (1997). «Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts», *New England Journal of Medicine* 337, pp. 8–14.
- 16) DASHTI, F., GREGORY, I. (2024). «Comparative effectiveness and tolerability of dual and triple combination inhaler therapies in asthma», *Clinical and Experimental Allergy* 54, pp. 90–92.
- 17) ESTRADA-MENDIZABAL, R., HAGAN, J., WONNAPARHOWN, A., et al. (2025). «Step-down from scheduled inhaled corticosteroids plus as-needed beta-agonist», *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 13, pp. 2674–2685.
- 18) FISHER-RASMUSSEN, K., GRANELL, R., ELIASSEN, A.U., et al. (2025). «Genetic characterization of preschool wheeze», *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 156, pp. 1537–1546.
- 19) GATES, J., HARRIS, F., CEFALONI, F., et al. (2025). «Clinical and biological remission with tezepelumab in severe uncontrolled asthma», *Allergy* 80, pp. 1669–1676.
- 20) GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA). (2025). *Global strategy for asthma management and prevention: 2025 update*.

- 21) GRAINGE, C.L., LAU, L.C., WARD, J.A., et al. (2011). «Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma», *New England Journal of Medicine* 364(21), pp. 2006–2015.
- 22) KACHROO, S., KELLY, R.S., et al. (2022). «Metabolomic profiling reveals adrenal suppression due to inhaled corticosteroids», *Nature Medicine* 28, pp. 645–646.
- 23) LAFORCE, C., ALBERS, F., DUBIELEWICZ, A., et al. (2025). «As-needed albuterol–budesonide in mild asthma», *New England Journal of Medicine* 393(2), pp. 113–124.
- 24) MENZIES, A., CORREN, J., BOURDIN, A., et al. (2021). «Tezepelumab in adults and adolescents with severe uncontrolled asthma», *New England Journal of Medicine* 384, pp. 1800–1809.
- 25) O'BYRNE, P.M., FITZGERALD, J.M., BATEMAN, E.D., et al. (2018). «Inhaled combined budesonide–formoterol as needed in mild asthma», *New England Journal of Medicine* 378, pp. 1865–1876.
- 26) OKUBO, Y., KAWAHARA, Y., SATO, S., et al. (2025) «Real-World Effectiveness for Sublingual Allergen Immunotherapy. *Allergy*, 2025; 80:3359.3368.
- 27) PAPI, A., CANONICA, G.W., MAESTRELLI, P., et al. (2007). «Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler», *New England Journal of Medicine* 356, pp. 2040–2052.
- 28) PAVORD, I.D., RABE, K.F., ISRAEL, E., et al. (2025). «Dupilumab induces long-term clinical remission in severe asthma», *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 13, pp. 132–142.
- 29) SAMITAS, K., CARTER, A., KARIYAWASAM, H.H., et al. (2018). «Upper and lower airway remodeling mechanisms», *Allergy* 73, pp. 993–1002.
- 30) SCHMITT, J., SCHWARTZ, K., STADLER, E., et al. (2015). «Efficacy of sublingual immunotherapy tablets in adults with allergic asthma», *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 136, pp. 1511–1516.
- 31) SIRVENT, S., SORIA, I., CIRAUQUI, C., et al. (2016). «Novel vaccines targeting dendritic cells enhance regulatory T-cell induction», *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 138, pp. 558–567.
- 32) SUISSA, S., ERNST, P., BENAYOUN, S., et al. (2000). «Low-dose inhaled corticosteroids and prevention of death», *New England Journal of Medicine* 343, pp. 332–336.

- 33) TSO, C.L., CHAN, S.Y., LEE, M., et al. (2025). «Adverse outcomes associated with short-acting beta-agonist overuse», *Allergy* 80, pp. 1629–1646.
- 34) VALERO, A., QUIRCE, S., DÁVILA, I., et al. (2017). «Allergic respiratory disease: different allergens, different symptoms», *Allergy* 72(9), pp. 1306–1316.
- 35) VIRCHOW, J.C., BLANKE, V., KUNA, P., et al. (2016). «Efficacy of sublingual immunotherapy tablets in allergic asthma», *JAMA* 315, pp. 1715–1725.
- 36) WOEHLK, C., STRANZL, T., CONTOLI, M., et al. (2025). «Long-term real-world effectiveness of allergen immunotherapy in children», *Allergy* 80, pp. 3331–3341.
- 37) WOODCOCK, F., BLAKEY, J., BOURDIN, A., et als. (2025). «Real-World comparative effectiveness study in patients with asthma initiating Fluticasone furoate/ Vilanterol or Beclomethasone dipropionate /Formoterol furoate or Budesonide/ formoterol in general practice in England», *Adv Therapeutic*, pp. 5960-5977
- 38) YOON, Y., CHUN, Y., ZHANG, L., et al. (2025). «Nasal transcriptome and mechanisms of allergen sensitization», *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, in press.

## CAPÍTULO 8

# ALERGIA ALIMENTARIA: RETOS CLÍNICOS Y NUEVAS ESTRATEGIAS

ANTONIO LETRÁN CAMACHO  
*Alergólogo. Hospital HLA Jerez Puerta del Sur*

## Resumen

La alergia alimentaria mediada por IgE constituye un problema de salud pública en expansión, con una prevalencia creciente y un impacto clínico, social y psicológico significativo tanto en población pediátrica como adulta. Su presentación clínica es heterogénea, abarcando desde síntomas leves hasta anafilaxia potencialmente mortal, lo que obliga a un abordaje diagnóstico preciso y personalizado. El diagnóstico continúa basándose en una evaluación integral que combina historia clínica detallada, pruebas cutáneas, determinación de IgE específica y, en casos seleccionados, pruebas de provocación oral como estándar de referencia. Los avances en diagnóstico molecular por componentes y en pruebas funcionales, como el test de activación de basófilos, han mejorado la capacidad para diferenciar sensibilización de alergia clínicamente relevante. El manejo tradicional, centrado en la evitación del alérgeno y el tratamiento de las reacciones agudas, presenta importantes limitaciones y condiciona una elevada carga psicosocial. En este contexto, las nuevas estrategias terapéuticas, especialmente la inmunoterapia oral, sublingual y epicutánea, han supuesto un cambio de paradigma al permitir la desensibilización y aumentar el umbral de tolerancia. El uso de fármacos biológicos, como omalizumab y dupilumab, ha mejorado la seguridad y eficacia de estos abordajes. El futuro se orienta hacia tratamientos combinados y personalizados que permitan un control más eficaz y sostenido de la enfermedad.

## Palabras clave (Vancouver)

Alergia alimentaria, IgE, anafilaxia, diagnóstico molecular, inmunoterapia oral, fármacos biológicos.

## Abstract

*IgE-mediated food allergy represents a growing global health problem with increasing prevalence and a substantial clinical, social, and psychological burden in both children and adults. Its clinical presentation is highly heterogeneous, ranging from mild symptoms to life-threatening anaphylaxis, requiring an accurate and personalized diagnostic approach. Diagnosis remains based on a comprehensive assessment combining detailed clinical history, skin prick testing, specific IgE measurement, and, in selected cases, oral food challenges as the reference standard. Advances in component-resolved diagnostics and functional assays, such as the basophil activation test, have improved the ability to distinguish clinically relevant allergy from asymptomatic sensitization. Traditional management, focused on allergen avoidance and treatment of acute reactions, has significant limitations and contributes to a considerable psychosocial burden. In this context, emerging therapeutic strategies, particularly oral, sublingual, and epicutaneous immunotherapy, have marked a paradigm shift by enabling desensitization and increasing reaction thresholds. The adjunctive use of biologic agents, including omalizumab and dupilumab, has enhanced the safety and efficacy of these interventions. Future management is moving toward combined and personalized strategies aimed at achieving sustained disease control and improved quality of life.*

## Keywords (Vancouver)

*Food allergy, IgE, anaphylaxis, molecular diagnosis, oral immunotherapy, biologic agents.*

## 1. Introducción

La alergia alimentaria IgE mediada (AA-IgE) se define como una reacción inmunológica anormal, exagerada debido a la ingestión, contacto o inhalación de un alimento que el paciente alérgico identifica erróneamente como una amenaza y donde la cascada inflamatoria desencadenada, causante de los síntomas, depende principalmente de los efectos producidos por la participación de este anticuerpo, la inmunoglobulina E (IgE) específica frente al alimento en cuestión. En nuestros días constituye un problema creciente de salud pública tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, afectando aproximadamente al 4-10 % de la población mundial. Su presentación clínica puede ser amplia: desde la reacción leve orobucal hasta la anafilaxia potencialmente mortal, con consecuencias significativas en la calidad de vida, el coste sanitario y la carga psicosocial. El manejo sigue basándose en la evitación del alérgeno y el uso de medicación en casos de contactos accidentales con el mismo, sin embargo, ante nosotros se nos presentan importantes retos: la sensibilidad y especificidad de pruebas diagnósticas, la falta de tratamientos dirigidos efectivos o la variabilidad en la historia natural (persistencia vs resolución). Todo ello sin menospreciar que recientemente han emergido nuevas estrategias terapéuticas que están transformando el panorama clínico: inmunoterapias orales, sublinguales, epicutáneas o el uso adyuvante de anticuerpos monoclonales.

## 2. Epidemiología

Son pocos los que discuten que en las últimas décadas hemos observado en nuestro entorno un incremento en la prevalencia de las enfermedades atópicas (rinitis y asma alérgicos, dermatitis atópica) y por supuesto, entre ellas y de forma concomitante, de la AA-IgE, especialmente en niños, aunque también se reconoce una carga creciente en adultos. Se cree que este aumento se debe a interacciones complejas entre factores genéticos y ambientales incluyendo la creciente adopción de un estilo de vida occidentalizado a nivel mundial y los cambios en las prácticas de alimentación infantil. Como ocurre con otras patologías, es complicado aportar datos epidemiológicos precisos universales de la prevalencia de la AA-IgE debido a una amplia heterogeneidad metodológica en la recogida de éstos. En este sentido, un reciente

metaanálisis europeo nos indica que tenemos oscilaciones desde la prevalencia estimada de AA-IgE basada en los síntomas referidos por pacientes del 19.9% hasta la prevalencia basada en prueba de provocación oral con alimentos donde fue del 0,8 %. Aunque se puede ser alérgico a cualquier alimento se estima que en EEUU nueve alimentos son responsables de más del 90 % de la AA-IgE los cuales son: cacahuete (y resto de frutos secos), la leche, el marisco, el huevo, el pescado, el trigo, la soja y el sésamo. Avellana, manzana, zanahoria y apio son alérgenos muy frecuentes en Europa Central y del Norte, y lentejas y nueces en la región mediterránea. En nuestro país el estudio descriptivo transversal alergológica 2015 nos mostró que los cuatro alimentos que con mayor frecuencia causaron reacciones alérgicas fueron la leche, la fruta, el huevo y los frutos secos y que la mayoría de los niños eran alérgicos a un sólo alimento, aunque el 33,3 % eran alérgicos a más de uno. La AA-IgE puede desarrollarse a cualquier edad, sin embargo, ciertos alérgenos suelen ser más frecuentes en determinadas etapas de la vida. Las alergias a la leche de vaca y el huevo de gallina son claramente más comunes en niños (en muchas ocasiones con tendencia a desarrollar tolerancia espontánea) mientras que las alergias a los frutos secos, pescados y mariscos por ejemplo son más comunes en adultos y con una mayor tendencia a la persistencia.

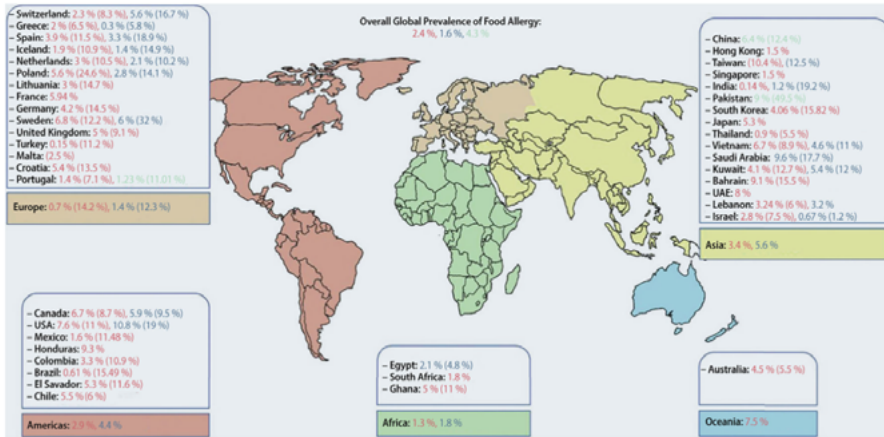
### 3. Retos clínicos: Diagnóstico

El diagnóstico preciso de la AA-IgE continúa siendo uno de los principales desafíos para el clínico. A diferencia de otras patologías inmunológicas, esta patología requiere una evaluación multifactorial que combine historia clínica detallada, pruebas in vivo e in vitro, y, en casos seleccionados, la prueba de provocación oral controlada que sigue siendo considerada como la “prueba oro”. Sin embargo, los avances recientes en diagnóstico molecular y biomarcadores de reactividad clínica están transformando el abordaje tradicional y orientando hacia una medicina más personalizada.

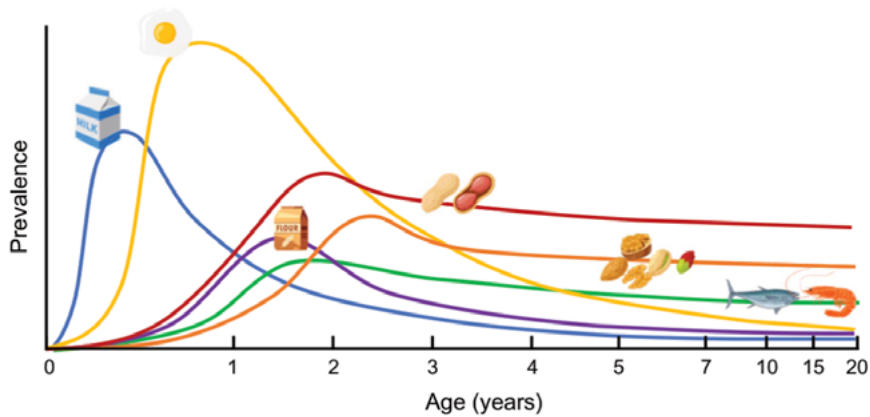
#### 3.1. Historia clínica y pruebas cutáneas

La historia clínica continúa siendo el pilar fundamental del diagnóstico, orientando el tipo de prueba y la interpretación posterior. Se deben recoger datos sobre

**Figura 1.** Prevalencia de AA-IgE estimada según el diagnóstico clínico y según síntomas reportados (entre paréntesis). Los diferentes grupos de edad están representados en diferentes colores (adultos en azul; niños en rojo; y todos los grupos de edad, incluidos los adolescentes, en verde). (ALISA, A. 2025)



**Figura 2.** Historia natural de la alergia alimentaria según el tipo de alimento. (LEE, E.C.K. 2024)



la cronología (tiempos de latencia entre ingestión e inicio de los síntomas), la cantidad y forma de cocinado del alimento ingerido, la reproducibilidad de los síntomas y el contexto (ayuno, ejercicio, fármacos). La prueba cutánea (prick test) sigue siendo la técnica de cribado inicial más utilizada por su simplicidad, bajo coste y rápida disponibilidad de resultados. A pesar de su alta sensibilidad (70–90%), la especificidad de las pruebas cutáneas es variable y depende del extracto empleado. Los extractos comerciales pueden carecer de ciertas fracciones alergénicas relevantes, lo que genera falsos negativos, mientras que las reacciones cruzadas con panalérgenos (como profilinas, proteínas de transferencias de lípidos-LTP o proteínas PR-10) pueden producir falsos positivos. De ahí que en ocasiones realicemos las pruebas cutáneas con el propio alimento (prick by prick) y que además algunas casas comerciales nos ofrezcan extractos para pruebas cutáneas con purificados de dichas proteínas y así evitar estos errores diagnósticos. Y, finalmente, sin lugar a duda: los resultados deben interpretarse siempre en el contexto clínico.

### 3.2. Determinación de IgE específica y diagnóstico molecular

Las determinaciones séricas de IgE específica complementan las pruebas cutáneas, especialmente en pacientes con dermatografismo, urticaria activa o tratamiento antihistamínico. Su positividad desgraciadamente no distingue sensibilización asintomática de alergia clínica. En los últimos años esta técnica *in vitro* ha sido mejorada con el conocido como diagnóstico basado en componentes moleculares (component-resolved diagnostics, CRD) que nos permite medir la IgE específica frente a proteínas alergénicas de un alimento concreto. De esta forma por ejemplo tenemos la posibilidad de cuantificar la IgE específica frente a 6 proteínas alergénicas del cacahuete o 4 de la avellana. Esta prueba tiene como objetivo caracterizar mejor el perfil de sensibilización para determinar la que es verdaderamente significativa, la genuina, en comparación con la reactividad cruzada clínicamente irrelevante y así con el conocimiento de las características de la proteína sensibilizante (p.e. termo estabilidad, distribución en la fuente alergénica) poder inferir recomendaciones prácticas para nuestros pacientes alérgicos a ella. Para ello se hace fundamental la universalización en la nomenclatura de los alérgenos, de esta forma, identificamos el nombre en latín de género y especie seleccionando las primeras tres letras de la correspondiente a género y la primera letra de la especie. Por ejemplo: cacahuete en latín es *Arachis hypogaea*, con lo que sus

proteínas alergénicas se denominarán *Ara h*. Cuando se han descrito más de una pertenecientes a la misma fuente se enumerarán en orden cronológico de descripción como alérgeno: desde Ara h1 hasta Ara h9. Finalmente, la incorporación de microarrays multiparamétricos (ISAC, ALEX3) ha permitido evaluar hasta 300 alérgenos simultáneamente, lo que optimiza el estudio en pacientes poli sensibilizados. Sin embargo, la interpretación requiere experiencia clínica y conocimiento de la reactividad cruzada.

### 3.3. Determinación de IgE específica frente a epítomos

La identificación de los epítomos específicos a los que se une la IgE dentro de los alérgenos individuales puede ser muy interesante para confirmar la relevancia clínica de dicha sensibilización IgE y para definir el pronóstico de alergias alimentarias específicas. Se han desarrollado diferentes métodos para detectar la IgE específica de péptidos a lo largo del tiempo, como el uso de membranas Spot o microarrays. Los estudios más recientes se han centrado en las alergias al cacahuete y a la leche de vaca así como en las alergias al marisco y a las legumbres. Se trata de un técnica que pocas veces se usa de forma rutinaria estando reservada habitualmente a investigación.

### 3.4. Test de activación de basófilos

El test de activación de basófilos (TAB) es un ensayo funcional de citometría de flujo que mide la expresión de marcadores de activación (p. ej., CD63 y CD203c) en la superficie de los basófilos tras la estimulación con alérgenos específicos y, por lo tanto, tiene el potencial de proporcionar un resultado más cercano al fenotipo del paciente en comparación con las pruebas que cuantifican los niveles de IgE. Se trata de una prueba que utiliza células vivas analizadas mediante citometría de flujo y, por lo tanto, debe realizarse dentro de las 24 horas posteriores a la extracción de sangre. Su uso ha cobrado importancia en las últimas décadas como un procedimiento válido para apoyar el diagnóstico de alergia alimentaria mediada por IgE. En una reciente actualización de las guías de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) sobre el diagnóstico de AA-IgE, el TAB se incluye entre las pruebas recomendadas y se sugiere para pacientes con sospecha de alergia alimentaria y resultados equívocos en la prueba cutánea y la

medición de IgE específica antes de la exposición oral controlada con alimentos. La principal ventaja del TAB sobre la prueba cutánea y la IgE específica es su alta especificidad, que respalda el diagnóstico de alergia alimentaria cuando el TAB es positivo. Ha demostrado ser reproducible y fiable cuando se prueba en un laboratorio de diagnóstico clínico con protocolos estandarizados y ajustes de citometría de flujo.

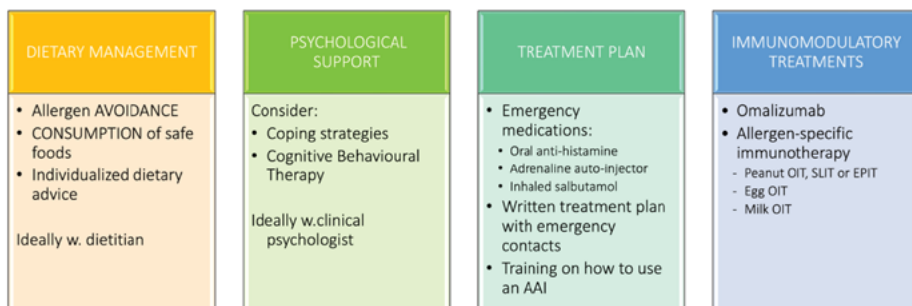
### **3.5. Pruebas de provocación oral (PPO), estándar oro**

La PPO sigue siendo el método de referencia para confirmar o descartar alergia alimentaria, aunque sigue siendo un procedimiento reservado a entornos especializados. Puede realizarse en forma abierta, simple ciego o doble ciego controlada con placebo (DBPCFC), siendo esta última el patrón de oro. No obstante, su aplicación se ve limitada por el riesgo de anafilaxia, el alto consumo de recursos y la necesidad de personal entrenado y en muchas ocasiones monitorización adecuada.

## **4. Manejo terapéutico actual. Nuevas estrategias**

El manejo de la AA-IgE se fundamenta en tres pilares principales: evitación del alérgeno, tratamiento de reacciones agudas, y estrategias de inducción de tolerancia. A pesar de los avances terapéuticos recientes que comentaremos más adelante, el abordaje continúa siendo complejo, individualizado y multidisciplinar, especialmente en el caso de pacientes pediátricos o con múltiples alergias. Sin embargo, algo está cambiando: desde la publicación de los resultados del estudio LEAP (Learning Early about Peanut Allergy), se ha sugerido la prevención de la alergia alimentaria mediante la introducción temprana del cacahuete y posiblemente otros alimentos altamente alergénicos como solución al problema de la alergia alimentaria. Sin embargo, la implementación de estos enfoques preventivos está siendo lenta. Además, el efecto real que tendrá la introducción temprana sobre la prevalencia de la alergia alimentaria, no sólo al cacahuete sino también a otros alimentos menos estudiados, no está claro. Teniendo en cuenta estos factores, al menos en el futuro previsible, la necesidad de un tratamiento proactivo para la AA-IgE sigue siendo fundamental.

**Figura 3.** Manejo de la AA-IgE. (SANTOS, AF. 2024)



#### 4.1. Evitación alimentaria y educación del paciente

La evitación estricta del alimento implicado sigue siendo el método más eficaz para prevenir reacciones adversas. Sin embargo, esta estrategia presenta limitaciones significativas: exposiciones accidentales, repercusiones nutricionales (deficiencia de calcio, vitamina D o proteínas en niños con alergia a la leche o al huevo), y una afectación psicológica importante tanto en pacientes como en cuidadores. Por ello, la educación del paciente es fundamental. Incluyendo: Identificación correcta de alimentos de riesgo y lectura de etiquetado. Reconocimiento precoz de síntomas de anafilaxia. Uso adecuado de autoinyectores de adrenalina, que debe prescribirse siempre en pacientes con antecedentes de reacción sistémica. Disposición de un plan de acción escrito adaptado a escuela o trabajo. La adherencia a estas medidas mejora cuando se combinan programas educativos dirigidos por alergólogos, enfermería especializada y dietistas.

#### 4.2. Manejo de reacciones agudas y anafilaxia

La adrenalina intramuscular (IM) es el tratamiento de primera elección ante anafilaxia alimentaria fundamentalmente a su efecto vasoconstrictor, broncodilatador, cronotrópico e inotrópico. No existe contraindicación absoluta para el uso de la adrenalina en la anafilaxia, el retraso en su administración se ha asociado con mayores tasas de mortalidad y los autoinyectores de adrenalina son muy ventajosos al ser más rápidos de usar y reducir errores de dosificación. Su vía de

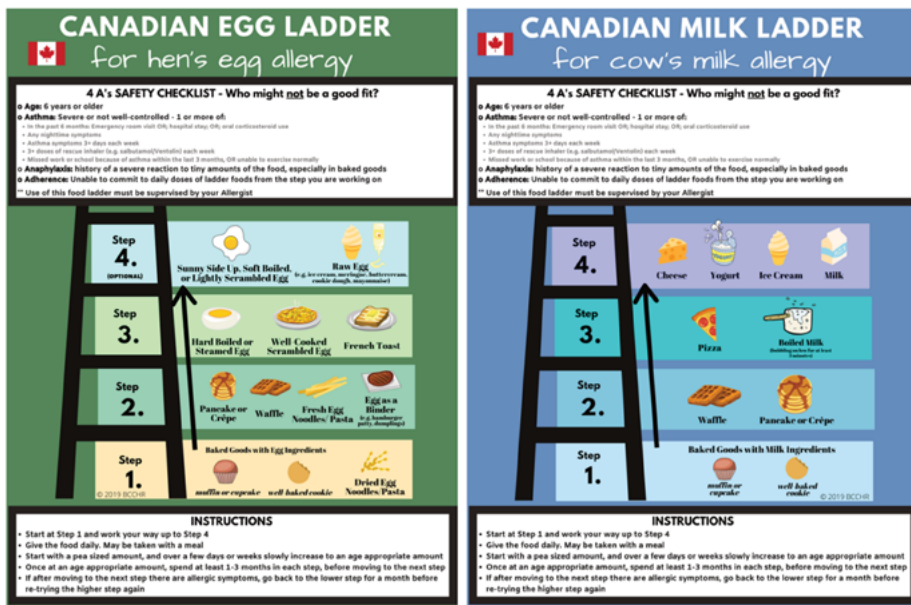
administración debe ser intramuscular preferiblemente en el muslo (vasto externo) a una dosis de 0,01 mg/kg de peso (0,3-0,5 mg en adultos) y dilución de 1:1000. Puede ser repetida una o dos veces a intervalos de 5-15 minutos en pacientes que no hayan respondido a la primera dosis. Los antihistamínicos y corticoides se consideran tratamiento de segunda elección en la anafilaxia por lo tanto no deberían ser usados al inicio o como único tratamiento. Los estudios recientes destacan la necesidad de formación práctica: menos del 40% de los cuidadores saben usar correctamente el dispositivo, y hasta un 25% de los pacientes no lo porta en situaciones de riesgo.

### **4.3. Inmunoterapia oral (OIT), sublingual (SLIT) y epicutánea (EPIT)**

Dado que la AA-IgE tiende a persistir indefinidamente en algunos pacientes (15% en alérgicos a leche a los tres años de edad y 35% a huevo a los seis años) y descartada la inmunoterapia subcutánea con alimentos por problemas de seguridad, son estas vías alternativas las que más han sido estudiadas y desarrolladas en los últimos años. La inmunoterapia oral (OIT) consiste en la administración oral controlada y progresiva del alimento alergénico ingiriéndolo inmediatamente hasta alcanzar una dosis de mantenimiento capaz de inducir desensibilización y así aumentar la cantidad de alimento que el paciente puede tolerar, prevenir los síntomas alérgicos y reducir el riesgo de reacciones alérgicas potencialmente mortales. Durante la fase de escalamiento de dosis, la dosis inicial de OIT se ingiere en medio hospitalario bajo observación, tras lo cual se repite diariamente en casa durante 1-2 semanas. Durante la fase de mantenimiento, la administración de OIT en casa continúa diariamente, con visitas de seguimiento para garantizar la seguridad. Esta modalidad ha demostrado eficacia para leche, huevo, cacahuete, trigo y frutos secos, con tasas de desensibilización de 60–80% en estudios controlados. Sin embargo, la tolerancia mantenida tras la suspensión del tratamiento es menos frecuente (20-40%). Los principales efectos adversos son síntomas orales y gastrointestinales (incluyendo a las gastro enteropatías eosinofílicas), y hasta un 10 % de los pacientes interrumpe la OIT por efectos secundarios o ansiedad. En el caso de lactantes con un diagnóstico reciente de alergia alimentaria, se debe considerar la OIT como opción de tratamiento. La OIT también puede ser una opción para niños mayores y adultos como parte del manejo de su alergia alimentaria. Se espera que los cambios inmunitarios con la

OIT con alimentos alcancen una meseta en un plazo de 3 a 5 años. Estos incluyen una disminución de las respuestas de las células T helper 2 y un aumento de las respuestas de las células T reguladoras, lo que resulta en un aumento inicial seguido de una disminución de la IgE específica para el alérgeno y la producción de anticuerpos de inmunoglobulina G4 (IgG4) neutralizantes del alérgeno. El beneficio sostenido en lactantes y niños pequeños probablemente se deba a la disminución de los niveles de IgE específica, que tienden a descender por debajo de los niveles previos a la OIT, así como al aumento de IgG4. En pacientes de mayor edad, los beneficios sostenidos probablemente se deban principalmente al aumento de IgG4, ya que la IgE específica tiende a no descender por debajo de los niveles previos a la OIT. También es importante considerar los cofactores que alteran la homeostasis inmunitaria o la absorción de alérgenos, como las infecciones virales, la fiebre, el ejercicio, el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los cambios hormonales y la ingesta/dosis nocturna, ya que estos pueden influir en el desencadenamiento de una reacción adversa a una dosis que normalmente se tolera. En general, se recomienda evitar la actividad física durante al menos 1 hora antes y 3 horas después de la ingesta de un alérgeno alimentario. En aquellos con fiebre o una afección infecciosa, se aconseja suspender o reducir la dosis de ITO durante unos días. Se consideran contraindicaciones absolutas: mala adherencia, asma no controlado o grave, neoplasias malignas activas, trastornos autoinmunitarios sistémicos activos, esofagitis eosinofílica activa u otros trastornos gastrointestinales eosinofílicos e inicio del tratamiento durante el embarazo. La inmunoterapia sublingual (SLIT), donde el alérgeno es mantenido debajo de la lengua durante un período de tiempo, ofrece un mejor perfil de seguridad, aunque la eficacia (tolerancia mantenida) es inferior. Los eventos adversos más comunes en los ensayos de SLIT fueron reacciones locales leves en la orofaringe (7-40% de los pacientes), que pueden observarse durante las fases de aumento de dosis y mantenimiento. Por su parte, la inmunoterapia epicutánea (EPIT), basada en parches con microdosis de alérgeno (p. ej., Viaskin® Peanut), ha mostrado resultados prometedores en población pediátrica con un riesgo mínimo de anafilaxia. Existe un creciente reconocimiento de que un subgrupo de niños con alergia al huevo y a la leche puede tolerar las formas horneadas o procesadas de leche y huevo. Estudios observacionales han encontrado que los pacientes que incorporaron productos horneados en su dieta tenían más probabilidades de superar su alergia. Esto ha llevado a la hipótesis de que los

Figuras 4 y 5. Escaleras de leche y huevo (MCHENRY, M. 2024)



productos horneados podrían aumentar las probabilidades de desarrollar tolerancia al alimento crudo, siendo además un enfoque más seguro que la inmunoterapia oral con el producto crudo. De esta forma las “escaleras alimentarias” fueron herramientas diseñadas inicialmente para guiar a los pacientes con alergia alimentaria no mediada por IgE a través de una introducción gradual y progresiva en el hogar de formas cada vez más alergénicas de leche y huevo (es decir, desde formas muy procesadas, como productos horneados p. ej., galletas, magdalenas, hasta productos menos procesados p. ej., yogur o helado). Si bien originalmente se diseñaron para permitir la reintroducción en el hogar sin necesidad de pruebas de provocación oral en la clínica, las escaleras alimentarias se han propuesto más recientemente como una forma modificada de inmunoterapia oral para facilitar el desarrollo de tolerancia natural a alimentos alergénicos como la leche y el huevo.

#### 4.4. Extractos comerciales de OIT: SLIT melocotón® y Palforzia®

##### 4.4.1. SLIT melocotón®

Las proteínas de transferencia de lípidos (LTP) son un panalérgeno muy común en la zona mediterránea, siendo muy ubicuas en el reino vegetal. Su característica resistencia a la pepsina y a la digestión química las hace unas proteínas causantes frecuentemente de reacciones anafilácticas. De todas ellas, el Pru p3, proteína de transferencia de lípidos no específica (nsLTP) presente en el melocotón es considerada como la más representativa de dicho grupo. Los pacientes con síndrome de LTP presentan IgE contra la Pru p3 y, con frecuencia, experimentan reactividad cruzada a otras nsLTP presentes en otras frutas, frutos secos, cereales, verduras y legumbres. SLIT-melocotón® es una inmunoterapia oral consistente en un extracto comercial purificado de Pru p3. Se trata de un producto que ha demostrado tras un año de tratamiento un aumento significativo en el umbral de tolerancia al melocotón y al cacahuete. Comprobándose cambios inmunológicos con una disminución significativa de la IgE específica y un aumento paralelo de la IgG4 específica, la relación IgG4 específica y la reactividad de los basófilos tanto para Pru p 3 como para Ara h 9 (LTP del cacahuete).

##### 4.4.2. Palforzia®

La alergia al cacahuete es una de las formas más comunes y graves de alergia alimentaria. La prevalencia de la alergia al cacahuete también ha ido en aumento durante las últimas décadas y es más común en poblaciones jóvenes. Solo el 20 % de los pacientes superará su alergia al cacahuete, por lo que para muchos, sigue siendo una carga de por vida. Palforzia es la primera inmunoterapia oral de su tipo que ayuda a desensibilizar a pacientes de 1 a 17 años a proteínas de almacenamiento del cacahuete. La eficacia de la monoterapia con Palforzia se ha explorado en dos ensayos clínicos de fase 3 denominados ARTEMIS (Evaluación del tratamiento con AR101 en niños y adultos: un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo) y PALISADE (Estudio de inmunoterapia oral con AR101 para la desensibilización de la alergia al cacahuete). El estudio ARTEMIS halló que el 58,3 % de los pacientes toleró 1000 mg (de tres a cuatro unidades de cacahuete) de proteína de cacahuete tras el tratamiento, mientras que el 18,2 % de los pacientes experimentó síntomas moderados y otro 4,5 %, síntomas graves. En el estudio PALISADE, el 50,3 % de los participantes toleró la prueba de provocación con 1000 mg

de proteína de cacahuete, con síntomas moderados en el 25,3 % de los pacientes y síntomas graves en el 5,1 %. Se presenta en forma de cápsula con proteína de cacahuete procedente de polvo desgrasado de semillas de cacahuete en comprimidos desde 0,5 hasta 300 mgrs.

#### 4.5. Uso de fármacos biológicos

##### 4.5.1. *Omalizumab*

Omalizumab es un anticuerpo anti-IgE humanizado recombinante bien conocido por la comunidad alérgica debido a que está aprobado desde hace años para el tratamiento del asma alérgica grave, de la urticaria espontánea crónica y de la rinosinusitis crónica con pólipos nasales. En la última década, el tratamiento fuera de indicación con omalizumab en combinación con OIT se ha utilizado con éxito en pacientes con una amplia gama de AA-IgE, con riesgo de pérdida de tolerancia del alimento con la no continuación en su administración, especialmente si dicho cese es brusco (36% de anafilaxias en alérgicos a leche en el estudio OMABASE). Recientemente su posicionamiento en este tipo de pacientes se ha renovado debido a la publicación del ensayo en fase 3 que evaluaba a este fármaco como monoterapia y como terapia adyuvante a la OIT multialérgico (ensayo OUTMATCH). Los autores demostraron que en pacientes desde la edad de un año con múltiples alergias alimentarias el tratamiento con omalizumab durante 16 semanas fue superior al placebo para aumentar la dosis umbral reactiva al cacahuete, anacardo, huevo y leche.

##### 4.5.2. *Dupilumab*

Dupilumab es un anticuerpo IgG4 recombinante dirigido a la cadena  $\alpha$  del receptor de IL-4 (IL-4Ra) bloqueando las vías de IL-4 e IL-13 reduciendo la inflamación Th2 y de ahí su beneficio a pacientes con múltiples enfermedades alérgicas coexistentes. Se trata de un fármaco con las siguientes indicaciones: dermatitis atópica grave, asma grave, rinosinusitis crónica con pólipos, epoc eosinofílico, esofagitis eosinofílica y prurigo nodular. Se ha demostrado en varios estudios que las respuestas inflamatorias mediadas por Th2 son características de la AA-IgE con niveles elevados de las citocinas asociadas como la IL-4, IL-5 e IL-13. El primer informe de un paciente tratado con este medicamento para la AA-IgE fue publicado en el año 2019. Se trataba de mujer de 30 años con antecedentes de dermatitis

atópica grave, rinitis alérgica, asma y alergia alimentaria relacionada con el maíz y el pistacho. La paciente recibió dupilumab para la dermatitis atópica grave. Tras ello, tanto el pistacho como el maíz fueron tolerados durante una prueba de provocación oral abierta después de tres meses de tratamiento. Recientemente durante este año 2025 han sido publicados dos ensayos clínicos que nos han mostrado resultados variables. En uno de ellos (NCT03793608) el tratamiento con monoterapia con dupilumab durante 24 semanas no mejoró la dosis umbral reactiva a la exposición al cacahuete después de la prueba de provocación alimentaria. Y en el segundo de ellos (NCT03682770) dupilumab proporcionó un modesto aumento de la eficacia de la OIT en niños y adolescentes con alergia al cacahuete, aunque no proporcionó protección contra la anafilaxia relacionada con la OIT.

#### 4.6. Nanotecnología e inmunoterapia dirigida

La nanotecnología aplicada a la alergia alimentaria permite vehiculizar alérgenos o fragmentos inmunogénicos en nanopartículas biocompatibles (con un diámetro comprendido entre 1 y 100 nanómetros), mejorando su biodisponibilidad y reduciendo la reactividad. Se trata de un novedoso enfoque para remediar estas deficiencias con la idea de hacer difícil los mecanismos inmunitarios que impulsan la enfermedad e inducir vías inmunitarias tolerogénicas más sostenidas. Estudios preclínicos con nanopartículas de PLGA (poliácido láctico-co-glicólico) cargadas con proteínas de cacahuete, leche y marisco han mostrado resultados prometedores. Otra interesante línea de investigación es el desarrollo de sistemas de administración en mucosas (nasal, sublingual o intestinal) basados en nanopartículas lipídicas o poliméricas, que mimetizan la exposición fisiológica al alérgeno. Estas tecnologías podrían permitir inmunoterapias más seguras, menos invasivas y con mayor adherencia.

### 5. Conclusiones

La AA-IgE representa un problema sanitario global en expansión, con un impacto clínico, social y económico significativo. La complejidad de su fisiopatología ha limitado durante años el desarrollo de terapias curativas. En las dos últimas décadas se ha producido una revolución conceptual: de la evitación alimentaria

pasiva se ha pasado a una intervención inmunomoduladora activa, con la OIT, SLIT y EPIT como herramientas eficaces para inducir desensibilización. A su vez, los anticuerpos monoclonales (omalizumab, dupilumab) han mejorado la seguridad y la rapidez de estas terapias, allanando el camino hacia protocolos combinados más personalizados. Sin embargo, persisten retos clínicos sustanciales: la falta de tolerancia mantenida en muchos pacientes, el riesgo de reacciones adversas, la desigualdad en el acceso a tratamientos y la carga psicosocial para las familias. La educación del paciente, la adherencia terapéutica y el acompañamiento multidisciplinar siguen siendo elementos críticos para el éxito clínico y la calidad de vida.

## 6. Bibliografía recomendada

- 1) ALISA, A., et al. (2025). «Epidemiology of food allergy», *Allergo Journal International* 34, pp. 121–126.
- 2) ALVAREZ-PEREA, A., et al. (2017). «How to manage anaphylaxis in primary care», *Clinical and Translational Allergy* 11(7), pp. 45.
- 3) BERGMANN, M.M., et al. (2024). «Basophil activation test in the food allergy clinic: its current use and future applications», *Expert Review of Clinical Immunology* 20(11), pp. 1297–1304.
- 4) BIGEMANN, T.A., et al. (2024). «Psychosocial impact of food allergy on children and adults and practical interventions», *Current Allergy and Asthma Reports* 24, pp. 107–119.
- 5) BORNE, G.E., et al. (2023). «Palforzia for peanut allergy: a narrative review and update on a novel immunotherapy», *Cureus* 15(12), pp. e50485.
- 6) BRAUN, C., et al. (2025). «The evolution of IgE-based allergy testing in atopic dermatitis: where do we stand?», *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 13, pp. 1879–1886.
- 7) CARDONA, V., et al. (2020). «World Allergy Organization anaphylaxis guidance 2020», *World Allergy Organization Journal* 13, pp. 100472.
- 8) CHINTHRAJAH, R.S., et al. (2025). «Dupilumab as an adjunct to oral immunotherapy in pediatric patients with peanut allergy», *Allergy* 80, pp. 827–842.
- 9) DU TOIT, G., et al. (2015). «Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy», *New England Journal of Medicine* 372(9), pp. 803–813.

- 10) FENG, H., et al. (2023). «Prevalence and influencing factors of food allergy in global context: a meta-analysis», *International Archives of Allergy and Immunology* 184(4), pp. 320–352.
- 11) FONG, A., et al. (2024). «A systematic review protocol: health economic evaluations of immunotherapy and biologics for food allergy management», *Allergy, Asthma and Clinical Immunology* 20(1), pp. 48.
- 12) FOONG, R.X., et al. (2021). «Improving diagnostic accuracy in food allergy», *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 9(1), pp. 71–80.
- 13) GÓMEZ, F., et al. (2017). «The clinical and immunological effects of Pru p 3 sublingual immunotherapy on peach and peanut allergy in patients with systemic reactions», *Clinical and Experimental Allergy* 47(3), pp. 339–350.
- 14) IBAÑEZ-SANDÍN, M.D., et al. (2021). «Oral immunotherapy in severe cow's milk allergic patients treated with omalizumab: real-life survey from a Spanish registry», *Pediatric Allergy and Immunology* 32, pp. 1287–1295.
- 15) KIM, E.H., et al. (2020). «Food allergy immunotherapy: oral immunotherapy and epicutaneous immunotherapy», *Allergy* 75, pp. 1337–1346.
- 16) KRONFEL, C.M., et al. (2023). «IgE epitopes of Ara h 9, Jug r 3, and Pru p 3 in peanut-allergic individuals from Spain and the US», *Frontiers in Allergy* 9(3), pp. 1090114.
- 17) LEE, E.C.K., et al. (2024). «The natural history and risk factors for the development of food allergies in children and adults», *Current Allergy and Asthma Reports* 24, pp. 121–131.
- 18) LEONE, L., et al. (2023). «Nutritional management of food allergies: prevention and treatment», *Frontiers in Allergy* 6(3), pp. 1083669.
- 19) LETRAN, A., et al. (2012). «Threshold doses in specific oral tolerance induction in children with egg allergy», *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* 22(2), pp. 147–149.
- 20) LETRAN, A., et al. (2014). «Sublingual immunotherapy with quantified peach extract: an alternative treatment in legumes allergy», *Journal of Vaccines and Vaccination* 5, pp. 2.
- 21) MARTOTELL, A., et al. (2017). «Oral immunotherapy for food allergy: a Spanish guideline. Immunotherapy Egg and Milk Spanish Guide (ITEMS Guide). Part I», *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* 27(4), pp. 225–237.

- 22) MATRICARDI, P.M., et al. (2025). «Molecular allergy diagnosis enabling personalized medicine», *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 156, pp. 485–502.
- 23) MCHENRY, M., et al. (2024). «Food oral immunotherapy», *Allergy, Asthma and Clinical Immunology* 20(supl. 3), pp. 82.
- 24) MUÑOZ-BELLIDO, F.J., et al. (2022). «Dupilumab: a review of present indications and off-label uses», *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* 32(2), pp. 97–115.
- 25) OJEDA, P., et al. (2018). «Alergológica 2015: a national survey on allergic diseases in the Spanish pediatric population», *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* 28(5), pp. 321–329.
- 26) PAJNO, G.B., et al. (2017). «EAACI guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy», *Allergy* 73(4), pp. 799–815.
- 27) RAD, L.M., et al. (2024). «Engineering nanoparticle therapeutics for food allergy», *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 153(3), pp. 549–559.
- 28) RIAL, M.J., et al. (2019). «Dupilumab for treatment of food allergy», *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 7(2), pp. 673–674.
- 29) RIGGIONI, C., et al. (2023). «Systematic review and meta-analyses on the accuracy of diagnostic tests for IgE-mediated food allergy», *Allergy* 79, pp. 324–352.
- 30) SANSWEET, S., et al. (2024). «Food allergy issues among consumers: a comprehensive review», *Frontiers in Nutrition* 11, pp. 1380056.
- 31) SANTOS, A.F., et al. (2024). «EAACI guidelines on the management of IgE-mediated food allergy», *Allergy* 80, pp. 14–36.
- 32) SINDHER, S.B., et al. (2025). «Efficacy and safety of dupilumab in children with peanut allergy: a multicenter, open-label, phase II study», *Allergy* 80, pp. 227–237.
- 33) SPOLIDORO, G., et al. (2023). «Frequency of food allergy in Europe: an updated systematic review and meta-analysis», *Allergy* 78(2), pp. 351–368.
- 34) VILLARREAL, M., et al. (2024). «Valoración de la eficacia de la educación en el manejo de autoinyectores de adrenalina», *Revista de Pediatría de Atención Primaria* 26, pp. 165–171.
- 35) WOOD, R.A., et al. (2024). «Omalizumab for the treatment of multiple food allergies», *New England Journal of Medicine* 390(10), pp. 889–899.

## CAPÍTULO 9

# ALERGIA A MEDICAMENTOS: ESTRATEGIAS CLÍNICAS Y MANEJO SEGURO DEL PACIENTE

**INMACULADA DOÑA DIAZ**

*FEA Alergología Hospital Carlos Haya. Málaga*

## Resumen

La alergia a medicamentos constituye un problema clínico frecuente y complejo, con un impacto significativo sobre la seguridad del paciente y la calidad de la atención sanitaria. Se engloba dentro de las reacciones adversas a medicamentos de tipo B, caracterizadas por su imprevisibilidad y su relación con mecanismos inmunológicos específicos o no específicos. Las reacciones de hipersensibilidad a fármacos presentan una amplia heterogeneidad en cuanto a mecanismos patogénicos, incluyendo respuestas mediadas por IgE, inmunocomplejos, células T y activación directa de mastocitos, así como en su expresión clínica, que abarca desde manifestaciones cutáneas leves hasta anafilaxia o reacciones cutáneas graves potencialmente mortales. El diagnóstico requiere una aproximación estructurada basada en una historia clínica exhaustiva, pruebas cutáneas e in vitro, y, en casos seleccionados, pruebas de provocación controlada como patrón de referencia. Una etiquetación errónea de alergia farmacológica conlleva consecuencias clínicas relevantes, como el uso de tratamientos alternativos menos eficaces o más tóxicos, especialmente en el caso de los antibióticos betalactámicos y los antiinflamatorios no esteroideos. El manejo adecuado incluye la estratificación del riesgo, la identificación de fármacos seguros y la prevención de nuevas reacciones. En situaciones en las que el fármaco implicado es imprescindible, los protocolos de desensibilización permiten inducir una tolerancia temporal bajo condiciones estrictamente controladas. La valoración por especialistas en Alergología resulta esencial para optimizar el diagnóstico, el tratamiento y la seguridad del paciente.

## Palabras clave (Vancouver)

Alergia a medicamentos, reacciones de hipersensibilidad, diagnóstico, pruebas de provocación, desensibilización, seguridad del paciente.

## Abstract

*Drug allergy represents a frequent and clinically challenging condition with a significant impact on patient safety and healthcare quality. It is included among type B adverse drug reactions, which are unpredictable and related to specific immunological or non-immunological mechanisms. Drug hypersensitivity reactions exhibit marked heterogeneity in their pathogenic pathways, including IgE-mediated responses, immune complex-mediated reactions, T-cell-mediated mechanisms, and direct mast cell activation, as well as in their clinical presentation, ranging from mild cutaneous manifestations to life-threatening anaphylaxis or severe cutaneous adverse reactions. Accurate diagnosis requires a structured approach based on a thorough clinical history, in vivo and in vitro testing, and, in selected cases, drug provocation tests as the reference standard. Incorrect labeling of drug allergy has important clinical consequences, leading to the use of less effective or more toxic alternative treatments, particularly for beta-lactam antibiotics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Optimal management includes risk stratification, identification of safe alternative medications, and prevention of future reactions. When the culprit drug is indispensable, desensitization protocols allow temporary tolerance induction under strict medical supervision. Specialist assessment by allergists is essential to ensure accurate diagnosis, appropriate management, and patient safety.*

## Keywords (Vancouver)

*Drug allergy, hypersensitivity reactions, diagnosis, drug provocation tests, desensitization, patient safety.*

## 1. Introducción

Una reacción adversa a medicamentos (RAM) se define como una reacción nociva o no intencionada a un fármaco que ocurre a las dosis utilizadas para la prevención, el diagnóstico o el tratamiento de una patología. Las RAM son comunes en la práctica clínica diaria y afectan al 15-25% de los pacientes; siendo graves en el 7-13% de los pacientes.

Las RAM pueden clasificarse en dos grandes categorías:

- RAM tipo A (augmented): son las más frecuentes, representando el 70-80% del total. Están relacionadas con la actividad farmacológica del medicamento. Son dosis dependientes, predecibles, y cualquier persona puede presentarlas.
- RAM tipo B (bizarre): son menos frecuentes, contabilizando el 20-25% de todas las RAM. Se consideran independientes de la dosis del fármaco, son impredecibles y afectan a individuos predispuestos previamente. Dentro de este grupo se incluyen las reacciones de hipersensibilidad (RHs) (Tabla 1).

Las RHs pueden estar mediadas por una amplia variedad de mecanismos inmunológicos y no inmunológicos como describiremos a continuación. El término alergia debe utilizarse únicamente para describir las reacciones para las que se ha demostrado un mecanismo inmunológico específico.

Las RHs pueden clasificarse además como inmediatas o no inmediatas (o tardías), dependiendo del tiempo de latencia transcurrido entre la exposición al fármaco y la aparición de los síntomas. Las reacciones inmediatas ocurren dentro de la primera a 6 horas después de la toma del medicamento, mientras que las reacciones no inmediatas ocurren después de 6 horas de la administración inicial del medicamento.

## 2. Mecanismos de las RHs a medicamentos

Los mecanismos implicados en las RHs a fármacos son muy diversos. Originalmente, fueron descritos por Gell y Coombs, que las clasificaron en cuatro tipos principales (Figura 1):

**Tabla 1.** Clasificación de las RAM

	Reacciones tipo A	Reacciones tipo B
<b>Frecuentes</b>	Sí	No
<b>Predecibles</b>	Sí	No
<b>Dosis dependientes</b>	Sí	No necesariamente
<b>Relacionadas con la acción farmacológica</b>	Sí	No
<b>Tipos</b>	Sobredosis Efectos secundarios Efectos colaterales Interacciones	Intolerancia Idiosincrasia Hipersensibilidad

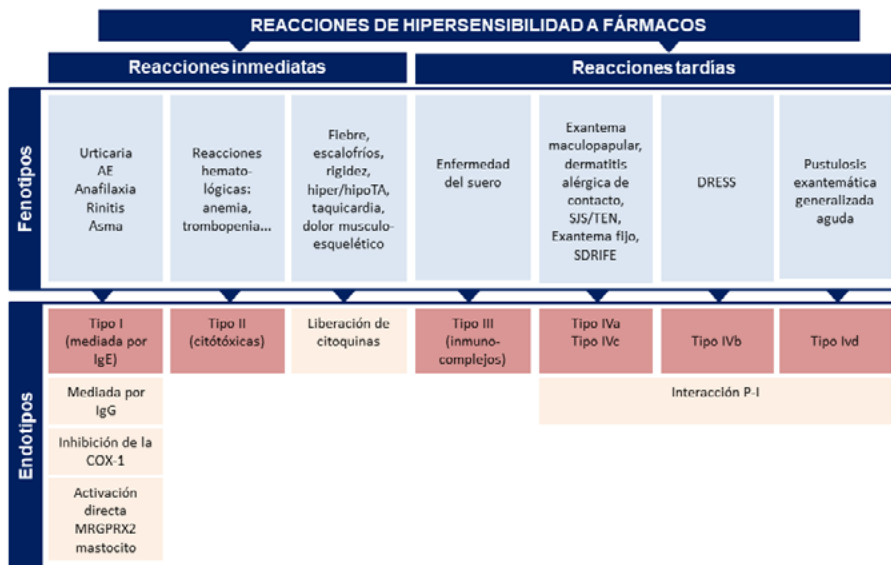
- **Tipo I (mediadas por IgE).** Estas reacciones son producidas por el reconocimiento de los aductos del fármaco o de sus metabolitos por anticuerpos IgE específicos (hipótesis del hapteno). Requiere una fase de sensibilización previa, tras la cual el fármaco se une a la IgE anclada a mastocitos y basófilos, provocando su degranulación y la liberación inmediata de mediadores tras la siguiente exposición. Los fármacos comunes que desencadenan este tipo de RHs incluyen pirazolonas, betalactámicos (BLs), fluoroquinolonas, medios de contraste radiológico, relajantes neuromusculares, y sales de platino. Estas reacciones ocurren dentro de la primera hora tras la exposición al medicamento, aunque pueden aparecer hasta 6 horas después. Se manifiestan clínicamente como urticaria y/o angioedema, rinitis, broncoespasmo y anafilaxia o shock anafiláctico. Además de las reacciones de Tipo I originalmente descritas por Gell y Coombs, estas reacciones también pueden ser producidas por el reconocimiento del fármaco por anticuerpos **IgG específicos**, fundamentalmente por los fármacos que se administran en alta concentración, como los agentes biológicos.
- **Tipo II (reacciones citotóxicas).** Se producen por la unión de anticuerpos IgG o IgM a las células huésped, lo que provoca la lisis celular mediada por el complemento o por células citotóxicas, causando típicamente citopenias

(anemia hemolítica, trombocitopenia). También pueden estimular directamente las células produciendo enfermedades como la enfermedad de Graves. Estas reacciones son raras, ocurren también hasta 6 horas después de la exposición al fármaco, y los medicamentos típicamente implicados son la metildopa, la aminopirina, la heparina y las penicilinas.

- **Tipo III (mediadas por inmunocomplejos).** Los anticuerpos IgG o IgM forman complejos inmunológicos con el fármaco o el conjugado hapteno-proteína, que se depositan en los tejidos (vasos sanguíneos, articulaciones, riñones...). Esto conduce a la activación del complemento, produciendo daño tisular e inflamación local. Los síntomas incluyen la enfermedad del suero, manifestada como fiebre, erupción cutánea y artralgias, que aparecen de 4 a 10 días después de la exposición al fármaco. Hoy en día, los desencadenantes más frecuentes de este tipo de reacciones son los antibióticos, en particular los betalactámicos.
- **Tipo IV (mediadas por células T).** Estas reacciones son mediadas por linfocitos T y aparecen tras 24-48 horas o incluso semanas tras la administración del medicamento. Se subdividen según el perfil de citoquinas y el subtipo de célula T efectora en 4 subtipos:
  - **Tipo IVa:** Th1-dependiente, con activación de macrófagos y liberación de interferón-gamma e interleuquina (IL)-12. Típica de reacciones como la dermatitis de contacto.
  - **Tipo IVb:** Th2-dependiente, con producción de IL-5 y IL-4, que participan en el reclutamiento de eosinófilos. Se asocia a síndromes como el DRESS (reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos, del inglés *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*).
  - **Tipo IVc:** Mediada por linfocitos T citotóxicos (CD8) que liberan perforinas y granzimas, causando daño directo a la célula diana. Implicada en reacciones graves como la necrólisis epidérmica tóxica (NET).
  - **Tipo IVd:** Mediada por células T que liberan IL-8, que participa en el reclutamiento de neutrófilos. Está implicada en la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA).

Además de las reacciones descritas originalmente por Gell y Coombs, recientemente se han descrito otros mecanismos que activan al sistema inmunológico sin la necesidad de una sensibilización previa (Figura 1):

**Figura 1.** Fenotipos y endotipos de las RHs a fármacos



- **Reacciones inmediatas mediadas por la activación directa del receptor MRGPRX2 de los mastocitos.** La activación de este receptor por el fármaco provoca la degranulación del mastocito y la consiguiente liberación de mediadores. Son producidas por fármacos los relajantes neuromusculares, las fluoroquinolonas, y la vancomicina. Estas reacciones ocurren hasta 6 horas después de la exposición al medicamento y se manifiestan clínicamente como las reacciones tipo I.
- **Reacciones de hipersensibilidad cruzada a antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).** Estas reacciones están mediadas por la desregulación de las vías del ácido araquidónico. Tras la inhibición de la ciclooxigenasa (COX)-1 por el AINE, el ácido araquidónico es metabolizado por la vía de la lipoxigenasa, lo que conlleva a una sobreproducción de leucotrienos y prostaglandina (PG) D2 y una disminución de los niveles de PGE2. Estas reacciones también son inmediatas, ocurriendo hasta 6 horas después de la exposición al AINE. Se manifiestan clínicamente como urticaria, angioedema, rinitis, asma y anafilaxias.

- **Reacciones por liberación de citoquinas.** Se deben una elevación sérica transitoria de IL-6 producida por la activación de las células T y otras células inmunes. Pueden ocurrir en la primera exposición o después de varias exposiciones y han sido bien documentadas con agentes quimioterapéuticos y biológicos. Se caracterizan por la aparición rápida de síntomas constitucionales (fiebre, escalofríos, rigidez, dolor de cabeza), compromiso cardiovascular (hipertensión o hipotensión, taquicardia) y/o dolor musculoesquelético (en el pecho, espalda, pelvis y extremidades) durante la administración del medicamento.
- **Interacción farmacológica con receptores inmunes (interacción p-i).** En estas reacciones, el fármaco se une directa y reversiblemente (de forma no covalente) a los receptores de las células T o a las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad, provocando una estimulación inmunológica sin necesidad de procesamiento antigénico. Simulan clínicamente las reacciones tipo IV.

### 3. Epidemiología de las RHs a medicamentos

Las RHs representan el 10-15% de las RAMs y afectan al 7-10% de la población general. Los AINEs y los antibióticos BLs son los fármacos más frecuentemente implicados.

Ciertos factores relacionados con el paciente y con el fármaco están asociados con un mayor riesgo de desarrollar RHs a medicamentos (Tabla 2). Estas reacciones ocurren típicamente en adultos jóvenes y de mediana edad, y son más comunes en mujeres. Ciertos polimorfismos genéticos e infecciones virales también están asociados con un mayor riesgo de RHs a fármacos. Las vías de administración tópica y parenteral, las dosis altas prolongadas o frecuentes, y los fármacos macromoleculares o los que actúan como haptenos (se unen a proteínas tisulares o sanguíneas y provocan una respuesta inmunológica), como la penicilina, también se asocian con una mayor probabilidad de causar RHs.

Es importante destacar que los pacientes atópicos no tienen un riesgo incrementado de alergia a medicamentos. Además, tener antecedentes familiares de alergia a medicamentos no es un factor de riesgo para desarrollar RHs a medicamentos.

**Tabla 2.** Factores de riesgo para el desarrollo de RHs a fármacos. HLA: Antígeno leucocitario humano (del inglés, *human leukocyte antigens*). IM: Intramuscular. IV: Intravenosa. VEB: Virus Epstein-Barr. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

Factores de riesgo relacionados con el paciente
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad: adulto joven-mediana edad&gt;niños y ancianos</li> <li>• Sexo: Mujer</li> <li>• Factores genéticos: HLA, metabolismo del fármaco</li> <li>• Infecciones virales: VIH, VEB, herpes</li> <li>• Reacciones previas con el fármaco u otros estructuralmente relacionados</li> </ul>
Factores relacionados con el fármaco
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alto peso molecular</li> <li>• Vía de administración: Tópica&gt;IV-IM&gt;oral</li> <li>• Regímenes terapéuticos intermitentes y a bajas dosis favorecen el desarrollo de reacciones mediadas por IgE, mientras que exposiciones prolongadas aumentan el riesgo de reacciones tipo II y III</li> </ul>

#### 4. Presentación clínica de las RHs a medicamentos

Las RHs pueden manifestarse con una amplia variedad de presentaciones clínicas (Tabla 3), siendo la piel el órgano más frecuentemente afectado, tanto en reacciones inmediatas como no inmediatas. Las manifestaciones cutáneas más comunes son la urticaria (habones), el angioedema y el exantema maculopapular.

Aunque las reacciones cutáneas son la manifestación más común de las RHs a fármacos, pueden estar implicados otros órganos y sistemas como la anafilaxia, en las reacciones inmediatas, y las reacciones adversas cutáneas graves (SCARs, del inglés *severe cutaneous adverse reactions*), en el caso de las no inmediatas. Las SCARs son poco frecuentes pero muy graves, poniendo en peligro la vida del paciente, e incluyen: el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET), el síndrome de DRESS y la PEGA.

Dado que las manifestaciones clínicas de las RHs a medicamentos son muy variables, es importante excluir otras condiciones que pueden imitarlas. La Tabla 4 enumera algunas de las entidades que deben considerarse en el diagnóstico diferencial de las RHs a medicamentos.

**Tabla 3.** Manifestaciones clínicas y fármacos más frecuentemente implicados en las RHs

Entidad clínica	Manifestaciones clínicas	Fármacos más frecuentes implicados
<b>Afectación cutánea</b>		
<b>Urticaria/ angioedema</b>	Habones/edema de partes blandas	BLs, quinolonas, AINEs, inhibidores de la bomba de protones, contrastes yodados, sales de platino, anticuerpos monoclonales
<b>Exantema maculopapular</b>	Máculas y pápulas de tamaño y extensión variables. Puede evolucionar con descamación fina	BLs, sulfamidas, anticonvulsivantes, alopurinol, metamizol, contrastes yodados
<b>Dermatitis de contacto</b>	Eccematosa	AINEs tópicos, neomicina, corticoides tópicos
<b>Exantema fijo medicamentoso</b>	Placa eritematosa siempre en misma localización tras la exposición al fármaco, deja hiperpigmentación residual, puede tener una vesícula o ampolla central. Típicamente afecta a piel y mucosas genital y labial	Piroxicam, metamizol, quinolonas, sulfonamidas, tetraciclinas, anticonvulsivantes
<b>Fotosensibilidad</b>	Eritema/eccema en zonas fotoexpuestas	Quinolonas, tetraciclinas, amiodarona, clorpromazina, piroxicam
<b>Afectación multiorgánica</b>		
<b>Anafilaxia/ shock anafiláctico</b>	Prurito palmoplantar, urticaria/angioedema, broncospasma, dolor abdominal, diarrea, vómitos Si hay afectación cardiovascular (hipotensión, taquicardia, etc.): shock anafiláctico	BLs, AINEs, quinolonas, inhibidores de la bomba de protones, contrastes yodados, sales de platino, relajantes musculares

Entidad clínica	Manifestaciones clínicas	Fármacos más frecuentes implicados
<b>Síndrome constitucional</b>	Fiebre, artralgias, dolor musculoesquelético, tironas, cefalea	Sales de platino, agentes biológicos
<b>Vasculitis</b>	Exantema generalizado, fiebre, eosinofilia y lesiones por órganos	Hidralazina, antibióticos, tiazidas, AINEs, antiepilépticos
<b>Síndrome de DRESS</b>	Exantema maculopapular, fiebre, adenopatías, eosinofilia, leucocitosis o linfocitosis atípica y afectación multiorgánica	Antiepilépticos, alopurinol, sulfamidas, BLs, abacavir
<b>PEGA</b>	Pústulas estériles no foliculares, fiebre, leucocitosis	Amoxicilina, ampicilina, cefalosporinas, quinolonas, sulfamidas, oxicams, ditiazem
<b>SSJ/NET</b>	Necrosis mucocutánea (oral/ conjuntival/genital) con despegamiento cutáneo: superficie corporal afecta <10%: SJS; >30%: NET; 10- 30%: solapamiento SJS-NET. Tiene una alta mortalidad	Antiepilépticos, sulfonamidas, alopurinol, penicilinas, tuberculostáticos, quinolonas
<b>Enfermedad del suero</b>	Erupción cutánea, fiebre, malestar, edema facial, linfadenopatías y artralgias	Penicilinas, sulfonamidas, fenilbutazona, tiazidas, hidantoína
<b>Afectación hematológica</b>		
<b>Eosinofilia</b>	> 450-500 eosinófilos/ $\mu$ l	Penicilinas, cefalosporinas, citosinas
<b>Trombocitopenia</b>	Petequias, equimosis <100.000 plaquetas/ $\mu$ l	Quinina, levodopa, procainamida, sulfonamidas, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, heparina
<b>Neutropenia</b>	<1500 neutrófilos/ $\mu$ L	Antitiroideos, clozapina, sulfonamidas, procainamida
<b>Anemia hemolítica</b>	Anemia normocítica normocrómica, hemoglobinuria, hiperreticulocitosis, hiperbilirrubinemia	Ceftriaxona, diclofenaco, oxaliplatino

Entidad clínica	Manifestaciones clínicas	Fármacos más frecuentes implicados
<b>Afectación hepática</b>		
<b>Hepatitis</b>	Elevación transaminasas y fosfatasa alcalina	Carbamazepina, lamotrigina, sulfamidas, alopurinol, sales de oro
<b>Afectación respiratoria</b>		
<b>Broncoespasmo</b>	Disnea, tos, sibilancias	AINEs
<b>Neumonitis eosinofílica</b>	Eosinofilia e infiltrados migratorios difusos, fiebre con/ sin erupción máculopapular	Antibióticos, AINEs, antidepresivos, nitrofurantoína, metotrexato
<b>Neumonitis intersticial y fibrosis pulmonar</b>	Disnea, tos, fiebre e infiltración radiológica intersticial o alveolar	Amiodarona, sales de oro, flecainida, gefitinib, erlotinib
<b>Afectación renal</b>		
<b>Nefritis intersticial aguda, glomerulonefritis</b>	Reducción aclaramiento creatinina, fiebre con/sin erupción morbiliforme y eosinofilia	BLs, AINEs, anticonvulsivantes, diuréticos inhibidores de la proteasa, sulfonamidas, alopurinol
<b>Afectación neurológica</b>		
<b>Meningitis aséptica</b>	Fiebre, síndrome meníngeo y pleocitosis con predominio de neutrófilos en el líquido cefalorraquídeo con/sin erupción cutánea	AINEs, sulfonamidas, BLs
<b>Afectación cardiológica</b>		
<b>Miocarditis eosinofílica por hipersensibilidad</b>	Erupción cutánea, eosinofilia y alteraciones segmento T	BLs, furosemida, metildopa, anticonvulsivantes, benzodiacepinas
<b>Síndrome de Kounis/ síndrome coronario agudo alérgico</b>	Elevación del segmento ST y enzimas cardíacas en el contexto de una anafilaxia	BLs, metamizol, quinolonas, inhibidores de la bomba de protones

## 5. Diagnóstico de las RHs a medicamentos

El diagnóstico preciso de las RHs a fármacos es fundamental, ya que una etiqueta de RHs (o más comúnmente, de alergia), sea ésta real o errónea, conlleva la evitación del fármaco sospechoso, y el uso de tratamientos alternativos que son consistentemente menos eficaces, más tóxicos y más costosos. Este impacto es particularmente preocupante para los pacientes etiquetados con alergia a BLs, quienes presentan un riesgo aumentado de hospitalizaciones prolongadas, mayor incidencia de infecciones del sitio quirúrgico y de resistencia antimicrobiana, con un aumento de la morbilidad y mortalidad. De manera similar, la evitación de AINEs en pacientes con etiquetas de RHs a estos fármacos se ha relacionado con un aumento en las prescripciones de opioides para el dolor crónico, elevando el riesgo de trastorno por uso de opioides. Además, en el caso de las etiquetas de alergia a quimioterapia, éstas pueden impedir que los pacientes oncológicos reciban terapias de primera línea, afectando negativamente la supervivencia. Aunque la desensibilización rápida (DR) a medicamentos puede ofrecer una solución como veremos más adelante, éste es un procedimiento de alto riesgo, costoso y que requiere muchos recursos.

Dada la amplia variedad de mecanismos y presentaciones clínicas, la identificación de una RH a medicamentos constituye un desafío considerable. Por lo tanto, ante una sospecha de RH a un medicamento, se recomienda la valoración por un alergólogo con experiencia en este campo para poder realizar un diagnóstico preciso.

El diagnóstico de las RHs es muy complejo. Puede dividirse en dos fases:

### 5.1. Fase aguda de la reacción

El principal objetivo es establecer si los síntomas que presenta el paciente se corresponden con una RH. Para ello es crucial realizar una **anamnesis detallada** y una **exploración física** completa y minuciosa. La historia clínica debe incluir el fármaco implicado en la reacción, la vía de exposición y la dosis del medicamento, los signos y síntomas presentados, el tratamiento recibido y el tiempo de resolución de los síntomas, los medicamentos tomados previamente por el paciente y reacciones previas, así como las exposiciones posteriores a medicamentos (Tabla 5).

**Tabla 4.** Principales diagnósticos diferenciales de las RHs a fármacos

Reacciones inmediatas	Reacciones no inmediatas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome carcinoide</li> <li>• Reacciones alérgicas a otros alérgenos (alimentos, látex, picaduras de insectos...)</li> <li>• Mastocitosis</li> <li>• Exacerbación asmática</li> <li>• Escombriosis</li> <li>• Exacerbación de urticaria crónica</li> <li>• Infección viral</li> <li>• Síncope vasovagal</li> <li>• Crisis de ansiedad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad de injerto contra huésped</li> <li>• Enfermedad de Kawasaki</li> <li>• Enfermedad de Still</li> <li>• Psoriasis</li> <li>• Infecciones virales</li> <li>• Enfermedad del tejido conectivo</li> <li>• Síndrome de la piel escaldada estafilocócica (NET)</li> <li>• Quemadura (NET)</li> <li>• Pénfigo (NET)</li> </ul>

**Tabla 5.** Datos a recoger en la historia clínica en caso de sospecha de RH a fármacos

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antecedentes personales, incluyendo reacciones adversas previas a otros fármacos</li> <li>• Fármaco sospechoso</li> <li>• Motivo por el que ha tomado el fármaco sospechoso</li> <li>• Tiempo transcurrido entre la administración del fármaco y el inicio de los síntomas</li> <li>• Dosis recibida, vía de administración y dosis previas administradas</li> <li>• Toma concomitante de otros fármacos: motivo, número de dosis recibidas de cada uno de ellos, intervalo de tiempo entre la última dosis y el inicio de la reacción</li> <li>• Manifestaciones clínicas</li> <li>• Tratamiento administrado para tratar la reacción y respuesta al mismo, duración de la reacción</li> <li>• Tolerancia previa o no del fármaco sospechoso</li> <li>• Exposición posterior al fármaco sospechoso u otros químicamente relacionados</li> <li>• Intervalo de tiempo entre la reacción y el estudio alérgológico</li> </ul>
--

La historia clínica es el primer paso en la aproximación diagnóstica y es importante para guiar en la realización de las correspondientes pruebas diagnósticas complementarias.

Las pruebas de laboratorio pueden ser útiles para evaluar el mecanismo implicado en la reacción, como es el caso de la **determinación de los niveles de triptasa en suero** en el pacientes con reacciones inmediatas. Su elevación durante la fase aguda de la reacción y su normalización a las 24 horas de la resolución de

la reacción ha demostrado ser útil para confirmar la participación de mastocitos y basófilos activados en las reacciones, ya sean mediadas por IgE o no. Sin embargo, los resultados negativos no lo descarta.

Un **hemograma** completo puede ayudar a diagnosticar reacciones hemolíticas inducidas por fármacos (tipo II), como anemia hemolítica, trombocitopenia o neutropenia. La anemia hemolítica también puede confirmarse con una prueba de Coombs directa y/o indirecta positiva (utilizada para examinar la presencia de anticuerpos en las membranas de los glóbulos rojos).

Los niveles de **enzimas hepáticas**, **creatinina** y **eosinofilia** pueden ser signos de alarma de las RHs no inmediatas. La **biopsia cutánea** de la piel afecta y una **serología viral** son útiles para confirmar o descartar otras posibles causas.

## 5.2. Tras la remisión de la reacción

En esta fase, el objetivo se centra en confirmar el diagnóstico etiológico. Estas pruebas deben realizarse al menos entre 4 y 6 semanas tras la resolución de la reacción para evitar falsos negativos.

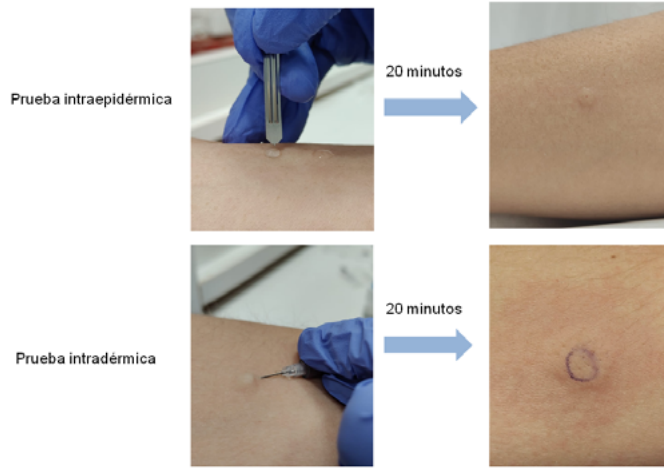
### 5.2.1. Pruebas cutáneas

En el caso de las reacciones inmediatas, las pruebas cutáneas (PC) incluyen las **pruebas intraepidérmicas o prick tests** (PT), en las que el fármaco se inyecta en epidermis, y si resultan negativas, las **pruebas intradérmicas** (ID), en las que el fármaco se inyecta en la dermis (Figura 2). La lectura se realiza a los 20 minutos y son útiles para confirmar reacciones mediadas por IgE. En caso de reacciones graves, se recomienda empezar con diluciones del fármaco para disminuir el riesgo de reacciones sistémicas.

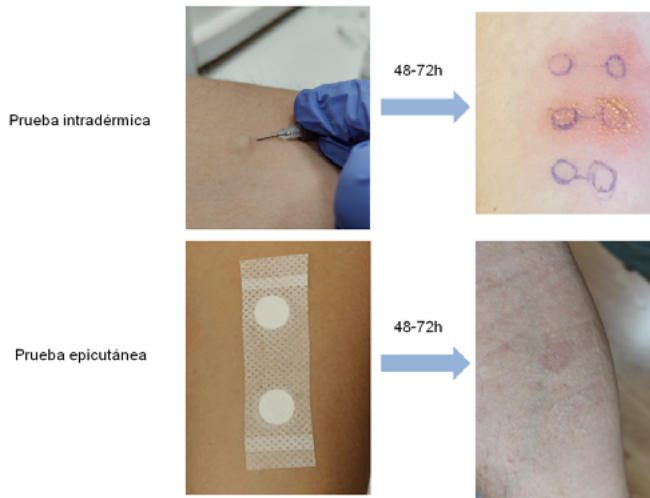
En el caso de las reacciones no inmediatas, pueden realizarse **pruebas epicutáneas o del parche (PP)**, que consiste en colocar los fármacos sospechosos (en concentraciones no irritantes) sobre la piel del paciente durante 48 horas y luego evaluar si hay reacciones. También se pueden realizar ID con lectura tardía (48-72 h) en el caso de PP negativas (Figura 3). Ambas son útiles para el diagnóstico de reacciones cutáneas retardadas tipo IV.

Aunque son las pruebas más rápidas y menos costosas, su valor diagnóstico no ha sido plenamente establecido para todos los fármacos. A excepción de las penicilinas, estas pruebas se realizan con la presentación comercial del fármaco.

**Figura 2.** Pruebas cutáneas para el estudio de reacciones inmediatas: PT e ID. El fármaco se inyecta en la epidermis en el caso de la PT y en la dermis en el caso de la ID



**Figura 3.** Realización de ID y PP. En la ID el fármaco se inyecta en la dermis, en el caso de la PP se sitúa sobre la epidermis



Este hecho dificulta la realización de las pruebas, ya que no todos los fármacos están disponibles en formulación parenteral, por lo que no es posible realizarlas con todos ellos. Además, las concentraciones para su realización no están estandarizadas para todos los fármacos y algunos medicamentos son incluso irritativos en la piel. A excepción de los betalactámicos y el metamizol, la sensibilidad y especificidad de las PC son muy bajas y su aportación al diagnóstico es muy limitada. Además, como hemos mencionado anteriormente, estas pruebas no están exentas de riesgo y pueden producir reacciones sistémicas.

### 5.2.2. Pruebas de laboratorio

En términos generales, las pruebas de laboratorio son menos sensibles que las PCs y su rol principal es actuar como complemento en la aproximación diagnóstica, ya que su uso conjunto con las PC incrementa la sensibilidad global. Aunque no existe un consenso sobre su aplicación, se recomienda realizar las pruebas *in vitro* como primer paso en pacientes con reacciones graves, para reducir así el riesgo de reacción sistémica asociado a las pruebas *in vivo*.

Los inmunoensayos comerciales están disponibles para la **determinación de IgE específica en suero** a un número limitado de fármacos, principalmente BLs, aunque con una baja sensibilidad y una especificidad no mayor que las PCs.

El **test de activación de basófilos** (TAB) ha demostrado ser útil para evaluar posibles alergias a ciertos fármacos en los que participan estas células, como antibióticos BLs, metamizol y quinolonas. Consiste en la cuantificación de la activación de basófilos mediante citometría de flujo. Su sensibilidad es muy variable según los estudios publicados. Es una técnica compleja, que no está validada ni comercializada ni disponible en todos los centros.

El **test de transformación de linfocitos** (TTL) se basa en la activación y proliferación de células T cultivadas en presencia de fármacos. Puede ser útil en la evaluación de las reacciones no inmediatas, aunque la sensibilidad depende del fármaco testado y es muy variable en los estudios publicados. Actualmente solo se usa a nivel de investigación en determinados centros.

Recientemente se están desarrollando nuevas herramientas de laboratorio que examinan la producción de citoquinas a partir de células T aisladas de pacientes (ELISpot, Enzyme-Linked Immunospot, de liberación de interferón- $\gamma$ ) para ayudar a evaluar la causalidad de los fármacos. Sin embargo, en este momento, su uso está reservado únicamente para fines de investigación.

### ***5.2.3. Prueba de exposición controlada o provocación***

La **prueba de exposición controlada** (PEC) con fármacos representa el patrón de oro para el diagnóstico. Consisten en la administración controlada y gradual de un fármaco, bajo estricta supervisión médica especializada, para confirmar o descartar su tolerancia. Se realizan cuando los resultados de las PCs y las pruebas *in vitro* han sido negativos o no concluyentes. Las PEC son esenciales no solo para diagnosticar, sino también para identificar fármacos seguros y alternativos, Sin embargo, si el paciente no tolera el fármaco, la PEC no confirma el mecanismo implicado en la reacción.

Es un procedimiento largo, costoso y de riesgo que debe realizarse por personal experimentado y con todos los recursos necesarios para el tratamiento de una reacción que aparezca durante la prueba, la cual puede ser potencialmente grave. La PEC con el fármaco sospechoso está contraindicada en reacciones graves como anafilaxia, el síndrome de DRESS o el SSJ/NET.

Se suele realizar generalmente a simple ciego con placebo. Entre cada una de las dosis administradas, se deja un periodo de observación, de manera que si el paciente tolera una de las dosis durante dicho periodo se administra la siguiente. Sin embargo, hoy en día no están estandarizadas ni las dosis ni los intervalos de tiempo de observación ni la dosis total a alcanzar.

La administración del fármaco en la PEC puede realizarse por diferentes vías. Tradicionalmente, se ha sugerido que la vía oral es la más segura debido a una absorción más lenta, y ésta sigue siendo a día de hoy la más utilizada. La vía intravenosa se asocia con riesgo de reacciones que evolucionan rápidamente, sin embargo, en algunos centros especializados se sugiere que la vía IV es más fácil de controlar, ya que es probable que los síntomas aparezcan antes durante la administración IV que con la oral y pueden manifestarse con una dosis menor y por tanto inducir síntomas más leves. En el caso de los AINEs, se puede realizar la administración por vía inhalada (acetilsalicilato de lisina) o intranasal (acetilsalicilato de lisina o ketorolaco) en pacientes que hayan manifestado síntomas respiratorios con la toma de AINEs, como veremos más adelante.

### ***5.2.4. Herramientas para la estratificación del riesgo del paciente***

En los últimos años está cobrando un importante interés el desarrollo de modelos de predicción de riesgo basados en la historia clínica que nos permiten predecir el riesgo de que un paciente sea hipersensible o no. El objetivo del uso de estas

**Tabla 6.** Cuestionarios para la estratificación del riesgo en RHs a BL. \*Excluye SCARs

PEN-FAST		Betalactam-predictor*	
PEN-Alergia a penicilina reportada por el paciente (en caso afirmativo, continuar con la cumplimentación del cuestionario): F- $\leq 5$ desde la reacción puntos (F del inglés <i>five</i> ) A- Anafilaxia o angioedema o S- SCAR T- Tratamiento requerido para resolver la reacción	Puntuación +2	1. Reaccionó con la 1 <sup>o</sup> dosis o <1 hora tras cualquier dosis	Puntuación +1
		2. Anafilaxia	+2
		3. Reacción previa con el fármaco sospechoso	+1
		4. Resolución en >24h	
		5. Resolución espontánea	-1
		6. Síntomas desconocidos	-2
		7. >5 años hasta la evaluación	-2
		8. Alergia reportada a otro fármaco	-1
Puntuación total: probabilidad de presentar positividad del test de alergia a penicilina	0: Muy bajo (<1%) 1-2: Bajo (5%) 3: Moderado (20%) 4-5: Alto (50%)	Puntuación total	$\leq 0$ : Bajo riesgo

herramientas es la optimización de la aproximación diagnóstica en términos de eficiencia y uso de recursos, manteniendo la seguridad del paciente, es decir, nos permite realizar estudios rápidos para el desetiquetado de pacientes de bajo riesgo por ejemplo PEC directas sin la realización de PC o de laboratorio previas, y estudios más cautelosos que incluyan un estudio alergológico completo, que eviten reacciones graves en los de alto riesgo (Figura 4). La mayor parte de los estudios se están realizando en el campo del desetiquetado de alergia a penicilinas. En este sentido, la herramienta más conocida es el PEN-FAST. El PEN-FAST es un cuestionario que asigna una puntuación en base a determinadas variables de la historia clínica, indicando la probabilidad de presentar un estudio alergológico positivo. En pacientes

con una alergia a la penicilina reportada, una puntuación PEN-FAST menor a 3 se asocia con un valor predictivo negativo del 96,7% (Tabla 6). Esta herramienta ha sido validada en poblaciones norteamericana y australiana, pero no ha demostrado su utilidad en Europa, por lo que recientemente se ha elaborado otro cuestionario denominado Betalactam (BL)-predicador, que ha sido validado en diferentes poblaciones europeas y norteamericanas con una especificidad del 93% (Tabla 6).

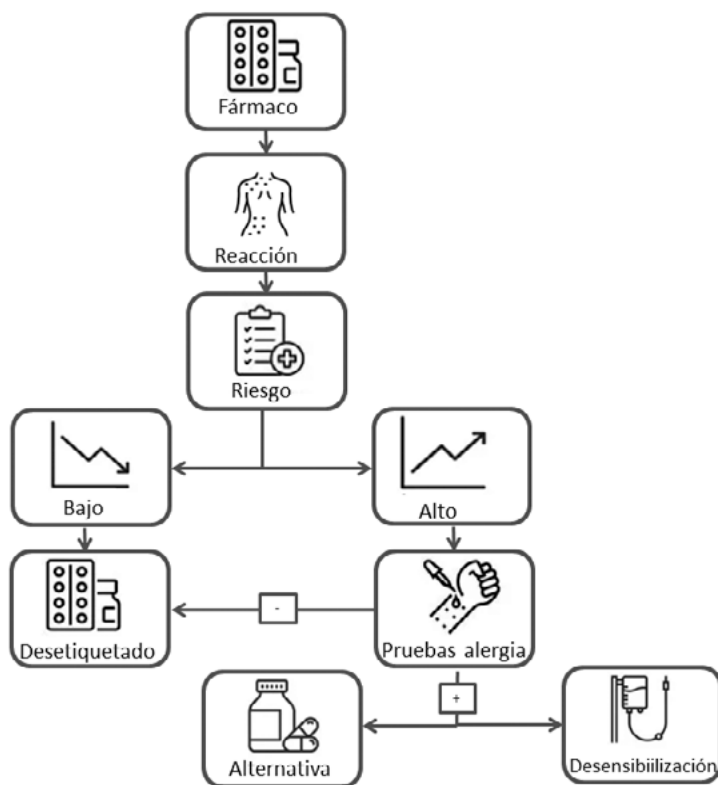
## 6. Tratamiento de las RHs a medicamentos

Durante la fase aguda de la reacción, se debe interrumpir la administración de todos los fármacos sospechosos y los pacientes deben tratarse de forma rápida y adecuada. Los corticosteroides y antihistamínicos pueden mejorar los síntomas cutáneos. En caso de anafilaxia, el tratamiento de elección es la **adrenalina**, que se administra mediante inyección intramuscular en la cara lateral del muslo. Las reacciones medicamentosas graves, como el SSJ y la NET, se deben tratar en una unidad de cuidados intensivos o en una unidad de quemados.

## 7. Recomendaciones para la prevención de futuras reacciones

La prevención de futuras reacciones es una parte esencial del manejo del paciente con RH a medicamentos. Los pacientes deben evitar el fármaco al que se confirme el diagnóstico de alergia, que deben ser sustituidos por medicamentos alternativos con los que no presenten reactividad cruzada. Se debe proporcionar al paciente información escrita sobre qué medicamentos debe evitar. En los casos en los que el fármaco responsable de la reacción sea imprescindible y no existan alternativas terapéuticas, se puede considerar la desensibilización (Figura 4). La desensibilización es un procedimiento que logra inducir una tolerancia temporal al fármaco al que se es alérgico mediante la administración de dosis crecientes en intervalos fijos de tiempo hasta alcanzar la dosis terapéutica. Al igual que la PEC, es una técnica larga (conlleva de 3 a 8 horas), costosa y no exenta de riesgo, por lo que debe valorarse el balance riesgo/beneficio para su realización y deben ser realizados por personal experimentado en instalaciones con todos los recursos para tratar una reacción que puede ser potencialmente grave.

**Figura 4.** Diagrama de flujo de manejo de las RHs a fármacos. En primer lugar, tras la sospecha de una RH tras la toma de un fármaco realizaremos una estratificación del riesgo del paciente de ser realmente alérgico. Si el riesgo es bajo, realizaremos el desetiquetado (actualmente, el desetiquetado lo realiza el alergólogo, aunque se está trabajando en la optimización de las herramientas disponibles para que en un futuro el desetiquetado pueda ser realizado por otros profesionales sanitarios no alergólogos). Si el riesgo de ser alérgico es alto, se deberá realizar el estudio alergológico completo. Si el resultado de dicho estudio es negativo, el paciente es desetiquetado y puede utilizar el fármaco sospechoso de la reacción. Si el resultado del estudio es positivo, el paciente deberá evitar el fármaco implicado en la reacción y todos los que puedan presentar reactividad cruzada con él, debiendo utilizar fármacos alternativos. Si el fármaco al que el paciente es alérgico es indispensable y no se disponen de alternativas terapéuticas, podría estar indicada la desensibilización



## 8. Particularidades en el manejo de las alergias más comunes a medicamentos

### 8.1. Antibióticos betalactámicos

Los BL son los fármacos más frecuentes implicados en las RHs. El 10% de la población refiere tener una etiqueta de alergia a penicilinas. Sin embargo, en el 90% de los casos se descarta el diagnóstico con el estudio alergológico.

Tras una historia clínica detallada, el primer paso en la aproximación diagnóstica es la realización de las PCs. El panel de reactivos debe incluir los determinantes mayores y menores de penicilina y cualquier otro BL implicado en la reacción. Las PCs muestran una sensibilidad de hasta el 60-70% en reacciones inmediatas y el 20% en reacciones no inmediatas.

Las pruebas *in vitro* son complementarias a las PCs, ya que existen casos con historias clínicas claras de RHs a BL que muestran PC negativas y pruebas de laboratorio positivas. En pacientes de alto riesgo se recomienda su realización antes de las PCs para reducir el riesgo de reacciones sistémicas. Para las reacciones inmediatas, las pruebas *in vitro* incluyen el inmunoensayo para la determinación de la IgE sérica específica (ImmunoCAP®) y el TAB. El ImmunoCAP® solo está disponible para bencilpenicilina, penicilina V, amoxicilina, ampicilina y cefaclor, y tiene una sensibilidad que parece correlacionarse con la gravedad de la reacción, aunque es bastante baja y variable entre los diferentes estudios (0%-50%). El TAB se puede realizar con cualquier BL, tiene una sensibilidad del 51%, pero se ha observado entre un 1% y un 10% de resultados falsos positivos. Además, es una prueba que no está validada y no está disponible en todos los centros. Para las reacciones no inmediatas, las pruebas *in vitro* incluyen el TTL y el ELISpot, sin embargo, tampoco han sido validadas y no están disponibles en todos los centros por lo que se usan principalmente en el ámbito de la investigación.

Considerando que las pruebas *in vitro* y las PCs carecen de un valor predictivo negativo del 100%, la PEC es el estándar de oro para el diagnóstico. No existe un protocolo único de PEC, habiendo una importante variabilidad entre el número de dosis, los incrementos de dosis y los intervalos de tiempo entre los mismos dependiente del estudio. Se ha demostrado que las PECs sin la realización de pruebas cutáneas previamente son eficaces y seguras en niños y adultos de bajo riesgo, incluso administrando la dosis total terapéutica en una única dosis.

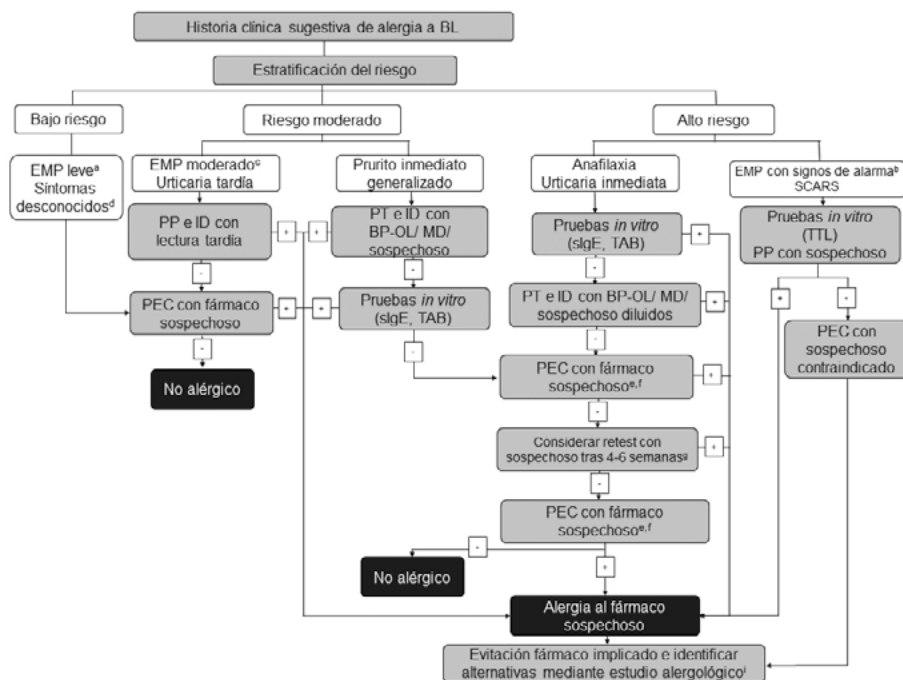
Debido a que hoy en día no existe un consenso amplio sobre la definición de bajo riesgo, se está trabajando en el diseño de herramientas de estratificación del riesgo como el PEN-FAST y el BL-predictor comentados previamente. Otro tema de debate ha sido la duración de la PEC necesaria para un diagnóstico preciso. Actualmente, no hay evidencia que respalde el uso de la PEC en varios días sobre el uso de la PEC en un solo día, siendo actualmente la PEC en varios días solo recomendada para las reacciones no inmediatas, recomendándose un período de lavado mínimo de 48 horas entre dosis y sin alcanzar la duración de un tratamiento completo (7-10 días).

Es importante destacar que en pacientes con reacciones alérgicas inmediatas a BLs se ha demostrado que existe una pérdida de sensibilidad con el tiempo. Esta pérdida de sensibilidad puede llevar a negativizar las PCs e *in vitro*, e incluso el paciente tolerar el fármaco implicado en la reacción. Sin embargo, las pruebas pueden volverse de nuevo positivas tras la exposición al fármaco en el estudio alérgológico inicial (resensibilización). De hecho, se ha demostrado que las PCs pueden volverse positivas en hasta el 45% de los pacientes en los que la reacción reportada por el BL se manifestó como una anafilaxia y el estudio inicial fue negativo. Por ello, es crucial realizar el estudio alérgológico lo antes posible para evitar la negativización, y en caso contrario, reevaluar a los pacientes tras 4-6 semanas del estudio inicial negativo con el fin de descartar cualquier resensibilización, sobre todo en el caso de las anafilaxias (Figura 5).

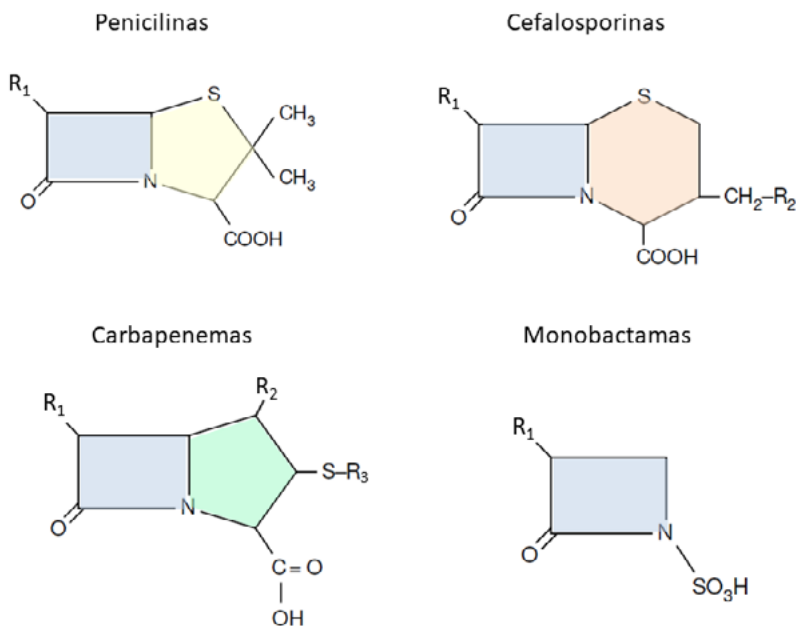
En aquellos pacientes confirmados como alérgicos, es importante conocer la estructura química de los BLs para seleccionar las alternativas seguras, ya que de ella depende el riesgo de reactividad cruzada entre BLs. Los antibióticos BLs contienen un anillo betalactámico de 4 miembros que es común a todos los antibióticos de este grupo, al que está unido un segundo anillo, de 5 miembros en el caso de las penicilinas, o de 6 miembros en el caso de las cefalosporinas. Las penicilinas tienen además una cadena lateral ( $R_1$ ), las cefalosporinas tienen dos ( $R_1$  y  $R_2$ ) y las carbapenemas 3 ( $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$ ).

Actualmente, el factor más importante que determina la reactividad cruzada entre BLs es la identidad de las cadenas laterales que se unen al núcleo BL. Por ello, se aconseja en pacientes alérgicos evitar BLs con estructura similar en  $R_1$  y  $R_2$ , a menos que el estudio alérgológico haya resultado negativo para ellas, siendo seguro utilizar BLs que tengan cadenas laterales completamente diferentes a las del fármaco que originó la reacción. Además, los carbapenémicos y

**Figura 5.** Algoritmo para el abordaje diagnóstico de pacientes con historia clínica sugestiva de alergia a BL (adaptado de: Doña I, et al. Allergy 2025;80(2):633-637). <sup>a</sup>Exantema no urticarial, que afecta <50% de la superficie corporal, sin signos de peligro<sup>b</sup>, con inicio >6 horas después de la administración del fármaco, que se resuelve en <7 días, y que no requiere hospitalización ni tratamiento sistémico distinto a los antihistamínicos. <sup>b</sup>Signos de alarma: afectación facial intensa, lesiones diana atípicas, lesiones ampollas (bullosas), eritema rojo oscuro, pustulosis extensa, piel dolorosa, afectación de mucosas, linfadenopatía generalizada, afectación hepática, afectación renal, >38.5 °C, alteraciones en el recuento de células sanguíneas, hipocomplementemia y neumonitis. <sup>c</sup>Afectación de >50% de la superficie corporal, sin síntomas sistémicos, que se resuelve en >7 días, requiriendo esteroides tópicos/sistémicos. <sup>d</sup>El paciente no recuerda lo que sucedió durante la reacción reportada. <sup>e</sup>Contraindicado en caso de anafilaxia casi fatal. <sup>f</sup>Si el culpable es amoxicilina-ácido clavulánico y el paciente reacciona en la PEC oral a este, se debe evaluar la tolerancia a la amoxicilina. <sup>g</sup>En pacientes con fuerte sospecha de reacciones alérgicas a BL, especialmente para RI graves, considerar realizar una nueva prueba 4–6 semanas después del estudio inicial negativo. <sup>h</sup>Ver tabla 7



**Figura 6.** Estructura química general de los antibióticos BLs. La estructura química consiste en un anillo BL (azul) que, excepto en los monobactámicos, está fusionado a un anillo de 5 miembros (tiazolidina en las penicilinas [amarillo] y dihidropirrol en carbapenemas [verde]) o a un anillo de 6 miembros (dihidrotiazina en cefalosporinas [naranja]). Ambos anillos fusionados constituyen el núcleo de la molécula a la que se une las cadenas laterales



monobactámicos son generalmente bien tolerados en alérgicos a penicilinas y cefalosporinas, excepto el aztreonam que debe ser evitado en pacientes alérgicos a la ceftazidima (Tabla 7).

## 8.2. Antiinflamatorios no esteroideos

Las RHs a AINEs son muy complejas, ya que están mediadas por diferentes mecanismos. Por un lado, existen reacciones mediadas por un mecanismo inmunológico específico (IgE o células T), denominadas RHs selectivas (RS); y reacciones



mediadas por mecanismos no inmunológicamente específicos (inhibición de la COX-1), denominadas reacciones de intolerancia cruzada (IC). Además, en cada una de estas categorías, existen diferentes fenotipos clínicos como se muestra en la Tabla 8.

El diagnóstico preciso es fundamental porque el manejo difiere completamente en cada uno de los fenotipos: los pacientes con RS toleran AINEs con estructura química diferente al implicado mientras que los pacientes con IC reaccionan a todos los AINEs.

En el caso de las RHs por AINEs, la historia clínica es esencial para el diagnóstico. Los pacientes con episodios repetidos a más de 3 AINEs diferentes, incluyendo un potente inhibidor de la COX-1, pueden ser diagnosticados como ICs. La sintomatología tras la ingesta de AINEs y las enfermedades subyacentes permiten realizar el diagnóstico del fenotipo correspondiente.

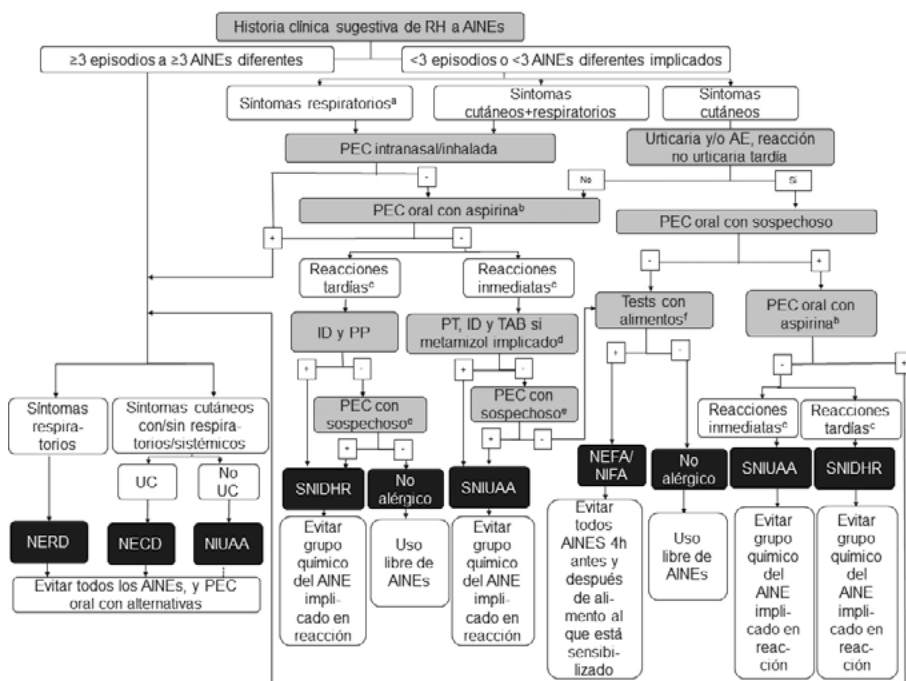
Si el paciente reporta menos de 3 episodios a diferentes AINEs, se recomienda realizar PEC para confirmar/excluir el diagnóstico de IC; excepto en pacientes con trastornos respiratorios crónicos que refieren reacciones que afectan a las vías respiratorias, en cuyo caso el diagnóstico de NERD puede realizarse mediante historia clínica sin necesidad de realizar una PEC. Dependiendo de la vía de administración del AINE, la PEC puede ser intranasal, inhalada u oral. La PEC intranasal o inhalada está indicada si las reacciones involucran las vías respiratorias. Son más seguras y rápidas que la oral, aunque menos sensible, sobre todo la intranasal. Se realizan con acetilsalicilato de lisina, y la intranasal además con ketorolaco. La PEC oral se considera el estándar de oro y se recomienda realizar con aspirina para distinguir entre ICs y RS, y para verificar resultados negativos de las pruebas inhaladas o intranasales. Si la aspirina es tolerada en la PEC, ésta debe realizarse con el fármaco sospechoso para confirmar el diagnóstico de RS. En los pacientes en los que se confirma la tolerancia al fármaco sospechoso, es importante descartar sensibilización a alimentos ingeridos en el contexto de la toma de AINEs (Tabla 9). Es importante recordar que la PEC oral con el fármaco implicado está contraindicada en reacciones graves como anafilaxia, el síndrome de DRESS o el SSJ/NET.

Las PCs solo son útiles para el diagnóstico de RS. Para las reacciones inmediatas, el PT y la ID solo han demostrado utilidad para las pirazolonas, aunque la sensibilidad no es óptima, aproximándose al 50% en algunos estudio, y existe un riesgo de respuestas sistémicas tras las pruebas ID. Para las reacciones no inmediatas, las

**Tabla 8.** Clasificación de las RHs a AINEs. AE: Angioedema. NECD: Enfermedad cutánea exacerbada por AINEs, del inglés *exacerbated cutaneous disease*, NERD: Enfermedad respiratoria exacerbada por AINEs, del inglés *NSAIDs-exacerbated respiratory disease*. NIUAA: Urticaria/ angioedema/anafilaxias inducida por AINEs, del inglés *NSAIDs-induced urticarial/angioedemal anaphylaxis*. NEFA: Alergia a alimentos exacerbada por AINEs, del inglés *NSAIDs exacerbated food allergy*. NIFA: Alergia a alimentos inducida por AINEs, del inglés *NSAIDs induced food allergy*

Fenotipo	Manifestaciones clínicas	Comorbilidad	Cronología (toma del AINE-inicio reacción)	Mecanismo patogénico	Reactividad cruzada
NERD	Rinitis/ Asma	Rinosinusitis crónica/ Asma / Poliposis nsasal	Inmediata ( $\leq 6h$ )	Inhibición de la COX-1	Sí
NECD	Urticaria/ AE	Urticaria crónica			
NIUAA	Urticaria/ AE/ Anafilaxia	Atopia			
NEFA/ NIFA	Urticaria/ AE/ Anafilaxia	Sensibilización/ alergia a alimentos		Los AINEs actúan como un factor agravante (NEFA) o inductor (NIFA)	
SNIUAA	Urticaria/ AE/ Anafilaxia	Ninguna		Mediado por IgE	No
SNIDHR	EMP, exantema fijo, dermatitis de contacto, DRESS, PEGA, SJS/ TEN			Tardía ( $>6h$ )	Mediado por células T

**Figura 7.** Algoritmo para el abordaje diagnóstico de pacientes con historia clínica sugestiva de RH a AINEs. Adaptado de: Doña I, y cols. *Allergy* 2025;80(4):1183-1186. UC: Urticaria crónica. <sup>a</sup>En aquellos pacientes con enfermedad crónica respiratoria, el diagnóstico de NERD se puede realizar sin necesidad de PEC. <sup>b</sup>Si la aspirina está implicada en la reacción, realizar la PEC con indometacina. <sup>c</sup>Las reacciones inmediatas ocurren minutos a horas tras la exposición del AINE. Las reacciones tardías ocurren más de 24h después de la exposición al AINE. <sup>d</sup>En reacciones graves, realizar diluidas para disminuir el riesgo de reacciones sistémicas. <sup>e</sup>Contraindicado en reacciones graves: anafilaxia y SCARs. <sup>f</sup>PT y determinación de IgE específica a alimentos



PP, aunque no están suficientemente estandarizadas, pueden ser útiles en casos de dermatitis de contacto y exantema fijo. Las pruebas ID con lectura retardada, particularmente para el metamizol, son más sensibles que las PP (Tabla 9).

En cuanto a las pruebas *in vitro*, el TAB ha demostrado su utilidad para los pacientes con RS a metamizol, mostrando una sensibilidad del 40-55% y una especificidad del 86-100%. Al igual que en el caso de los BL, dado que la sensibilidad de las PC y del TAB disminuye con el tiempo, se requiere una evaluación

**Tabla 9.** Métodos diagnósticos y manejo de los pacientes con RHs a AINEs. Adaptado de: Doña I, y cols al. *Allergy* 2025;80(4):1183-1186. \*En pacientes con enfermedad respiratoria crónica, el diagnostic de NERD se puede realizar por historia clínica sin necesidad de PEC. †Contraindicado en reacciones graves: anafilaxia y SCARs

Fenotipo	Métodos diagnósticos					Evitación
	PC	TAB	PEC nasal	PEC inhalada	PEC oral	
NERD	No indicado		Si vía respiratoria superior y/o inferior implicadas*	Si vía respiratoria inferior implicadas*	Con alternativa, si PEC nasal, inhalada u oral con aspirina positiva Con aspirina (indometacina si aspirina es el sospechoso), so otros tests negativos o no disponibles* Con el implicado, si aspirina tolerada† Solo el grupo químico de AINEs implicado en la reacción	Todos los inhibidores potentes de la COX-1. Para recomendar inhibidores débiles de la COX-1 e inhibidores preferenciales o selectivos de la COX-2, puede ser necesario una PEC oral previa
NECD		No indicado				Todos los AINES 4h antes y después de la ingesta de alimentos a los que esté sensibilizado
NIUAA		Si vía respiratoria superior y/o inferior implicadas	Si vía respiratoria inferior implicada			
NEFA/ NIFA	Con alérgenos alimentarios	No indicado	No indicado			
SNIUAA	PT e ID: solo para metamizol	Solo para metamizol				
SNIDHR	ID con lectura tardía PP para dermatitis de contacto y exantema fijo	No indicado				

precoz. El TTL, aunque no se recomienda de forma rutinaria ya que la sensibilidad y especificidad son altamente variables, puede ser útil para el diagnóstico de RS tardías (Tabla 9).

Tras la confirmación del diagnóstico, los pacientes con RS deben evitar el fármaco culpable y los de estructura química similar, mientras que los pacientes con ICs deben evitar todos los AINEs, aunque los inhibidores débiles de la COX-1 (paracetamol), los preferenciales (meloxicam y nimesulida), y los inhibidores selectivos de la COX-2 (etoricoxib y celecoxib) pueden indicarse tras confirmar su tolerancia en la PEC oral. Si el paciente tolera el paracetamol, se pueden indicar inhibidores selectivos de la COX-2 sin provocación oral previa.

En la NERD, la desensibilización seguida de tratamiento con aspirina o la terapia con agentes biológicos pueden estar indicadas cuando los pacientes no responden a la terapia estándar.

Los casos de NIUAA deben ser reevaluados 6 años después del diagnóstico inicial ya que más del 50% de los casos vuelve a tolerar los AINEs con el tiempo.

### 8.3. Medios de Contraste Radiológico

Las RHs a medios de contraste radiológico (MCR) ocurren en aproximadamente el 0.5-2% de los pacientes que reciben estos productos. Los pacientes con antecedentes de una RH a MCR tienen un riesgo elevado de presentar una nueva reacción en el siguiente examen con MCR, por lo que es fundamental que sean valorados por un alergólogo.

Tradicionalmente se ha recomendado administrar **premedicación** para prevenir una nueva RH en estos pacientes. Sin embargo, en los pacientes con reacciones no inmediatas no se ha demostrado que sea efectivo, y en las reacciones inmediatas la efectividad varía en los diferentes estudios. **Cambiar a un MCR con una estructura de cadena lateral diferente** en el examen posterior sí ha demostrado una eficacia superior a la premedicación tanto en pacientes con reacciones inmediatas como no inmediatas.

Los pacientes con antecedentes de anafilaxia, broncoespasmo, urticaria/angioedema y exantemas a MCR deben someterse a un estudio alergológico. Las **PCs** deben incluir el MCR implicados en reacciones previas y alternativas con estructuras de cadena lateral diferente. En pacientes que hayan presentado una anafilaxia grave y/o tengan PCs positivas a un MCR, se debe realizar **PEC** con un

MCR con prueba cutánea negativa antes de recomendar su utilización, ya que ese reduce el riesgo de presentar una nueva reacción, pero no se elimina.

En las RI moderadas y graves es recomendable, si es posible, reducir el voltaje de la tomografía computarizada, la dosis del MCR, y la velocidad de administración del MCR.

#### 8.4. Anestésicos

Las reacciones perioperatoria son poco frecuentes, pero su diagnóstico es muy complejo dado que el paciente a menudo está expuesto simultáneamente a muchos fármacos y otros agentes como desinfectantes, látex, etc, y además, el efecto de los fármacos anestésicos y del procedimiento quirúrgico puede imitar la hipersensibilidad.

Dado que a menudo hay exposición simultánea a muchas sustancias, se ha propuesto aplicar límites de tiempo para seleccionar posibles responsables. En este sentido, las reacciones por exposición intravenosa suelen ocurrir en pocos minutos, aunque se ha sugerido un límite de una hora. Para todas las demás vías de exposición, se ha sugerido un límite de 2 horas.

Es importante resaltar que cuanto más grave sea la reacción, más probable es que la reacción haya sido producida por un mecanismo alérgico.

El estudio alergológico incluye pruebas *in vitro* y PCs, que pueden dar resultados falsos positivos, por lo que un resultado positivo debe confirmarse en otra prueba antes de concluir la causalidad de un solo fármaco. Si se identifica un responsable, los fármacos restantes deben estudiarse también para descartar responsables adicionales.

El uso de la PEC es limitado debido a los efectos farmacológicos de los medicamentos perioperatorios, como la depresión respiratoria, parálisis y anestesia. Se recomienda su utilización en casos de reacciones graves, en las que no existan alternativas y se sospeche que las PCs son falsamente negativas o falsamente positivas. Para su realización se requieren de la colaboración de anestesistas, además de las instalaciones y recursos correspondientes

La premedicación con antihistamínicos puede reducir o prevenir reacciones leves causadas por la liberación inespecífica de histamina por opioides, relajantes musculares o vancomicina.

Es importante destacar que la presencia de atopia, alergia alimentaria, otras alergias a medicamentos, una anestesia previa sin incidentes o antecedentes familiares de alergia a anestésicos u otros fármacos, por sí mismos, no constituyen

factores de riesgo para presentar una RH perioperatoria, por lo que no está indicada la valoración por un alergólogo en estos casos.

### 8.5. Agentes quimioterápicos

En las últimas décadas, se ha producido un aumento en la incidencia de RHs a agentes quimioterapéuticos como consecuencia del aumento de la incidencia de las enfermedades oncológicas y la mejora en la supervivencia de los pacientes, los cuales se someten a períodos más largos de exposición a estos tratamientos. El diagnóstico de las RHs en estos pacientes es crucial para evitar la prohibición innecesaria de terapias de primera elección que comprometan su pronóstico y calidad de vida.

Las RHs a quimioterápicos son muy complejas, con una amplia gama de presentaciones clínicas y mecanismos subyacentes: tipo I (mediado por mastocitos/basófilos, ya sea dependiente de IgE o no), reacción por liberación de citoquinas, reacción mixta (características de tipo I y de liberación de citoquinas) y reacción tipo IV.

El manejo de las RHs a la quimioterapia se basa en la historia clínica, PCs, pruebas *in vitro* y PEC.

Las PCs son útiles para confirmar un mecanismo mediado por IgE en la reacción, sin embargo, no todos los fármacos están disponibles para PCs y las concentraciones y metodologías son heterogéneas en los diferentes estudios, pudiendo causar quemaduras o falsos negativos y positivos.

En cuanto a las pruebas *in vitro*, la triptasa puede usarse para detectar liberación de mediadores de mastocitos/basófilos, mientras que la IL-6 para detectar liberación de citoquinas. El TAB ha demostrado ser útil en reacciones tipo I a sales de platino, y puede ayudar a identificar a los pacientes con riesgo de obtener una PEC positiva.

La PEC es el estándar de oro para confirmar o descartar la hipersensibilidad.

La DR es la única técnica disponible para que los pacientes reciban de forma segura el medicamento al que se han vuelto alérgicos. Esta técnica permite que los pacientes alérgicos a quimioterapia tengan resultados de supervivencia similares a los no alérgicos. La DR induce una tolerancia temporal al fármaco al que el paciente es alérgico, por lo que debe someterse a este procedimiento en cada ciclo de quimioterapia en el que precise el fármaco al que es alérgico.

La PEC y la DR son técnicas de alto riesgo utilizadas en pacientes complejos, por lo que requieren un manejo multidisciplinar liderado por alergólogos expertos, así como recursos específicos que minimicen los riesgos de estos procedimientos.

## 9. Conclusiones

- La alergia a medicamentos abarca un espectro de RHs con mecanismos y presentaciones clínicas variables.
- La **piel** es el órgano más frecuentemente afectado por las RHs inducidas por fármacos; sin embargo, pueden estar involucrados muchos otros sistemas y órganos como en la **anafilaxia**.
- La derivación a un alergólogo es importante para el diagnóstico y tratamiento apropiados.
- El diagnóstico se inicia con una historia clínica detallada, y también pueden ser necesarias las PCs y las PECs.
- En grupos seleccionados de pacientes con bajo riesgo de alergia a BLs, las PECs sin pruebas cutáneas previas han demostrado ser eficaces y seguras.
- El pilar del tratamiento es la **evitación** del fármaco implicado. Se debe tener en cuenta la reactividad cruzada entre fármacos al elegir medicamentos alternativos.
- Si un fármaco al que el paciente es alérgico está indicado y no existe una alternativa adecuada, se pueden considerar los procedimientos de **inducción de tolerancia al fármaco** (desensibilización) para inducir tolerancia temporal al medicamento.

## 10. Bibliografía recomendada

- 1) ALVAREZ-CUESTA, E. (2022). «Standards for practical intravenous rapid drug desensitization and delabeling: a WAO committee statement», *World Allergy Organization Journal* 15, pp. 100640.
- 2) BARBAUD, A. (2024). «EAACI/ENDA position paper on drug provocation testing», *Allergy* 79, pp. 565–579.

- 3) BOGAS, G. (2025). «Basophil activation test is a complementary tool in the diagnosis of immediate reactions to platinum salts and taxanes», *Allergy* 80, pp. 271–286.
- 4) BROCKOW, K. (2019). «EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity», *Allergy* 74, pp. 14–27.
- 5) BROCKOW, K. (2022). «General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity», *Allergy* 57, pp. 45–51.
- 6) BROCKOW, K. (2024). «An algorithm for the management of radiocontrast media hypersensitivity: 2024 update», *Allergy* 79, pp. 2570–2572.
- 7) COPAESCU, A.M. (2023). «Efficacy of a clinical decision rule to enable direct oral challenge in patients with low-risk penicillin allergy: the PALACE randomized clinical trial», *JAMA Internal Medicine* 183, pp. 944–952.
- 8) DOÑA, I. (2025). «An algorithm for the diagnosis of beta-lactam allergy: 2024 update», *Allergy* 80, pp. 633–637.
- 9) DOÑA, I. (2025). «An algorithm for the diagnosis and treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drugs hypersensitivity: 2024 update», *Allergy* 80, pp. 1183–1186.
- 10) GARVEY, L.H. (2020). «Medical algorithms: diagnosis and investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions», *Allergy* 75, pp. 2139–2142.
- 11) LABELLA, M. (2025). «Development of Betalactam-Predictor: a clinical decision tool for delabeling low-risk betalactam allergy patients. Initial validation in penicillin allergy», *Allergy*, in press.
- 12) MADRIGAL-BURGALETA, R. (2021). «Medical algorithm: diagnosis and treatment of hypersensitivity reactions to cancer chemotherapy», *Allergy* 76, pp. 2636–2640.
- 13) MAYORGA, C. (2016). «In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper», *Allergy* 71, pp. 1103–1134.
- 14) MAYORGA, C. (2024). «Flow-based basophil activation test in immediate drug hypersensitivity: an EAACI task force position paper», *Allergy* 79, pp. 580–600.
- 15) MAYORGA, C. (2024). «Biomarkers of immediate drug hypersensitivity», *Allergy* 79, pp. 601–612.
- 16) MAYORGA, C. (2025). «Endotypes in immune-mediated drug reactions: present and future of relevant biomarkers. An EAACI task force report», *Allergy* 80, pp. 1831–1847.

- 17) ROMANO, A. (2020). «Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams: an EAACI position paper», *Allergy* 75, pp. 1300–1315. (*paginación completada según estándar editorial*)
- 18) ROMANO, A. (2025). «Updating the classification and routine diagnosis of NSAID hypersensitivity reactions: a WAO statement», *World Allergy Organization Journal* 18, pp. 101086.
- 19) TORRES, M.J. (2021). «Practice parameters for diagnosing and managing iodinated contrast media hypersensitivity», *Allergy* 76, pp. 1325–1339.
- 20) TRUBIANO, J.A. (2020). «Development and validation of a penicillin allergy clinical decision rule», *JAMA Internal Medicine* 180, pp. 745–752.
- 21) VOLCHECK, G.W. (2023). «Perioperative hypersensitivity evaluation and management: a practical approach», *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 11, pp. 382–392.

Nota: Todas las fotografías y figuras contenidas en esta obra, salvo aquellas específicamente atribuidas a otras fuentes, son material original y han sido creadas exclusivamente por la autora.



## CAPÍTULO 10

# ALERGIA Y SALUD MENTAL: EL IMPACTO INVISIBLE DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

MIGUEL ENRIQUE ORTIGOSA LUQUE  
*FEA Psiquiatría. Hospital Universitario de Jaén*

## Resumen

Las enfermedades alérgicas representan un problema de salud global cuya carga va más allá de las manifestaciones físicas, afectando de manera profunda al bienestar psicológico y social de los pacientes. Su carácter crónico, impredecible y, en ocasiones, potencialmente grave constituye una fuente sostenida de estrés que se asocia con una mayor prevalencia de ansiedad, depresión y trastornos del sueño. La evidencia disponible sugiere una relación bidireccional entre alergia y salud mental, mediada por la carga sintomática, la alteración del sueño, los mecanismos de estrés y la activación inmunitaria, aunque sin establecer causalidad directa. Manifestaciones como el prurito, la disnea o la congestión nasal, junto con el miedo a reacciones graves y el estigma social, deterioran de forma significativa la calidad de vida y la funcionalidad diaria. La evaluación integral debe incorporar herramientas validadas que permitan identificar el impacto emocional y psicosocial, además de la gravedad clínica de la alergia. El capítulo subraya la necesidad de un abordaje multidimensional que combine el control óptimo de la enfermedad alérgica con intervenciones psicológicas, educación terapéutica y apoyo social. La colaboración interdisciplinaria entre alergólogos, profesionales de salud mental y atención primaria se presenta como un elemento clave para mejorar los resultados clínicos y el bienestar global del paciente.

## Palabras clave (Vancouver)

Enfermedades alérgicas, salud mental, ansiedad, depresión, calidad de vida, abordaje integral.

## Abstract

*Allergic diseases are a global health problem whose burden extends far beyond physical symptoms, profoundly affecting patients' psychological and social well-being. Their chronic, unpredictable, and sometimes life-threatening nature constitutes a persistent source of stress associated with an increased prevalence of anxiety, depression, and sleep disorders. Available evidence suggests a bidirectional relationship between allergy and mental health, mediated by symptom burden, sleep disturbance, stress-related mechanisms, and immune activation, although direct causality has not been established. Symptoms such as pruritus, dyspnea, and nasal obstruction, together with fear of severe reactions and social stigma, significantly impair quality of life and daily functioning. Comprehensive assessment should incorporate validated tools to identify emotional and psychosocial impact in addition to clinical severity. The chapter emphasizes the need for a multidimensional approach that integrates optimal allergy control with psychological interventions, therapeutic education, and social support. Interdisciplinary collaboration between allergists, mental health professionals, and primary care providers is highlighted as a key strategy to improve clinical outcomes and overall patient well-being.*

## Keywords (Vancouver)

*Allergic diseases, mental health, anxiety, depression, quality of life, integrated care.*

## 1. Introducción

Las enfermedades alérgicas constituyen un problema de salud global con una prevalencia creciente en las últimas décadas. Tradicionalmente identificadas por sus manifestaciones físicas -como rinitis, asma, urticaria o alergias alimentarias-, su impacto trasciende ampliamente el ámbito somático y afecta de forma significativa al bienestar psicológico y social de quienes las padecen.

Se trata con frecuencia de procesos crónicos, impredecibles y limitantes, lo que los convierte en una fuente constante de estrés. Esta característica se asocia con un mayor riesgo de problemas de salud mental, como ansiedad, depresión y trastornos del sueño, y pone de manifiesto la existencia de una relación bidireccional entre la salud física y mental. La alteración de la calidad de vida, el miedo a reacciones graves como la anafilaxia y el estigma social asociado a determinadas manifestaciones visibles contribuyen de forma decisiva a esta carga psicológica.

En este contexto, resulta imprescindible abordar las enfermedades alérgicas desde una perspectiva integral que contemple tanto los mecanismos fisiopatológicos como las consecuencias emocionales y sociales. Este capítulo analiza el impacto de las enfermedades alérgicas en la salud mental, revisa los principales mecanismos de interacción implicados, describe las manifestaciones clínicas y psicosociales más relevantes y propone estrategias de evaluación y manejo integradas, con el objetivo de ofrecer una visión global y práctica de esta compleja interrelación.

## 2. Fisiopatología y mecanismos de interacción

Las enfermedades alérgicas se han asociado de forma consistente con una mayor carga de síntomas emocionales (ansiedad y depresión), alteraciones del sueño y peor calidad de vida. La evidencia disponible es mayoritariamente observacional y heterogénea, por lo que no permite establecer causalidad; aun así, se han propuesto varias vías plausibles y probablemente convergentes: (1) la carga sintomática crónica (prurito, obstrucción nasal, disnea), la imprevisibilidad de las exacerbaciones y las limitaciones sociales; (2) la alteración del sueño y la fatiga; (3) la activación inmunitaria y la inflamación sistémica; (4) las respuestas al estrés (eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, HHS/HPA, y sistema nervioso

autónomo); y (5) factores compartidos (genéticos, ambientales, comorbilidades y tratamientos).

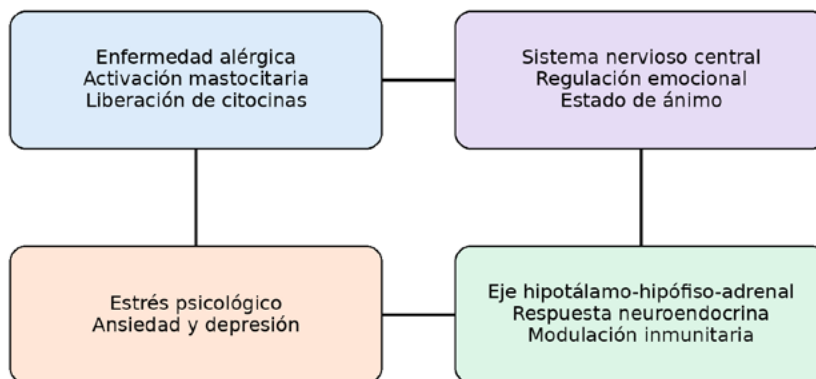
El estrés psicológico puede modular la respuesta inmune a través de la interacción entre el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS; eje HPA) y el sistema nervioso autónomo. En contextos de estrés sostenido se han descrito alteraciones en la reactividad al estrés y en los ritmos de cortisol (más que un simple aumento o disminución uniforme), así como cambios en mediadores inflamatorios. En personas con enfermedades alérgicas, estas interacciones podrían contribuir a mayor percepción de síntomas, peor sueño y menor adherencia; a su vez, la actividad inflamatoria y el malestar emocional pueden retroalimentarse. No obstante, los resultados en humanos son variables y deben interpretarse como mecanismos plausibles, no como relaciones deterministas.

El estrés crónico constituye un elemento clave en esta interacción. Las exigencias continuas del manejo de la enfermedad -evitación de alérgenos, adherencia terapéutica y afrontamiento de los síntomas- generan una carga psicológica sostenida que puede derivar en ansiedad y depresión. A nivel biológico, el estrés modula la respuesta inmunitaria y potencia la liberación de mediadores inflamatorios, lo que podría contribuir a la persistencia y gravedad de los síntomas alérgicos.

La inflamación alérgica se caracteriza a menudo por una respuesta de tipo 2 (p. ej., IL-4, IL-5, IL-13), especialmente en asma y dermatitis atópica, pero la relación entre mediadores inmunitarios concretos y trastornos afectivos en humanos no está establecida. La literatura sobre depresión y ansiedad apunta con mayor consistencia a marcadores proinflamatorios sistémicos como IL-6, TNF- $\alpha$  y la proteína C reactiva, aunque con heterogeneidad y posibles subtipos inflamatorios. En el contexto de la alergia, es razonable plantear que la inflamación, el prurito/disnea y la fragmentación del sueño actúen conjuntamente para aumentar el riesgo o la intensidad de síntomas emocionales; sin embargo, se requiere investigación longitudinal y mecanística para aclarar qué vías son causales y en qué subgrupos.

La figura 1, representa la relación bidireccional entre la activación inmunitaria asociada a las enfermedades alérgicas, la liberación de citocinas, la respuesta neuroendocrina mediada por el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y el impacto del estrés psicológico y la regulación emocional.

**Figura 1.** Interacción bidireccional entre enfermedades alérgicas y salud mental.



### 3. Manifestaciones clínicas y psicosociales

Las enfermedades alérgicas no se limitan a los síntomas físicos; su impacto se extiende al ámbito psicosocial, afectando al bienestar emocional, las relaciones interpersonales y la calidad de vida. Comprender estas dimensiones -salud mental asociada (ansiedad y depresión), alteraciones del sueño e implicaciones sociales- permite dimensionar mejor la carga global de la alergia y orientar estrategias de manejo que integren la salud física y mental.

Las afecciones alérgicas, especialmente cuando son crónicas, imponen una carga psicosocial significativa. Además de la incomodidad de síntomas como rinitis, asma o urticaria, muchas personas experimentan frustración, aislamiento e impotencia. Este doble impacto complica el manejo clínico y pone de relieve implicaciones sociales más amplias: en contextos sociales, las reacciones visibles (por ejemplo, eccema o urticaria) pueden asociarse a estigmatización, alimentando un ciclo de angustia emocional que repercute negativamente en la salud mental y puede contribuir a empeorar los síntomas.

La ansiedad y la depresión figuran entre los trastornos de salud mental más frecuentes asociados a las alergias. La persistencia e imprevisibilidad de los síntomas favorecen un estado de alerta y preocupación, con ansiedad anticipatoria ante la posible exposición a alérgenos o la aparición de episodios graves como la

anafilaxia. La depresión también es frecuente, ya que la cronicidad puede resultar emocionalmente agotadora y favorecer sentimientos de desesperanza. En el ámbito familiar, el malestar psicológico en cuidadores -por ejemplo, madres de niños con asma o alergias alimentarias- puede ser relevante, y se ha planteado una relación bidireccional en la que la afectación emocional del cuidador influye en el entorno del niño y en el curso de la enfermedad, lo que refuerza la necesidad de considerar a la familia en el abordaje.

Esta interacción se ve complejizada por mecanismos biológicos: se ha sugerido que las respuestas inflamatorias podrían influir en la actividad de neurotransmisores, lo que apoya enfoques de atención integral que contemplen simultáneamente factores fisiológicos y psicológicos.

Las alteraciones del sueño constituyen una consecuencia frecuente y, a menudo, infravalorada. La rinitis alérgica, con congestión e irritación nasal, puede deteriorar la calidad del sueño y favorecer fatiga diurna y dificultades cognitivas; la obstrucción nasal puede, además, agravar el malestar psicológico, configurando un círculo vicioso. En el asma, los síntomas nocturnos (sibilancias, disnea) pueden fragmentar el sueño y asociarse a insomnio u otros trastornos, contribuyendo a un aumento de ansiedad y depresión. La mala calidad del sueño no solo intensifica el malestar psicológico, sino que puede repercutir en la salud física y el funcionamiento diario, y se ha argumentado que también puede empeorar el control de los síntomas y la función inmunitaria.

La calidad de vida se ve especialmente afectada cuando la enfermedad es grave o está mal controlada. Las limitaciones de actividad, las restricciones dietéticas o la evitación de determinados entornos (por ejemplo, durante la temporada de polen) pueden generar aislamiento y resentimiento. Además, la imprevisibilidad de las reacciones puede inducir un estado de alerta constante y estrés crónico, incrementando la carga psicológica. En conjunto, los datos empíricos subrayan el impacto psicosocial profundo de las enfermedades alérgicas y la interconexión entre salud física y mental.

Estas manifestaciones clínicas y psicosociales justifican estrategias de manejo que prioricen ambas dimensiones, incluyan intervenciones específicas sobre el sueño y consideren el contexto familiar y social. Asimismo, las implicaciones sociales -estigmatización y aislamiento- apoyan el valor de iniciativas comunitarias y de apoyo. Abordar estas dimensiones puede mejorar el bienestar global, favorecer la resiliencia y empoderar a las personas para gestionar su enfermedad de forma eficaz, contribuyendo a una comprensión más completa de la carga multifacética de las alergias.

**Tabla 1.** Manifestaciones clínicas y psicosociales asociadas a las enfermedades alérgicas

Manifestación clínica o psicosocial	Enfermedades alérgicas asociadas	Mecanismos implicados	Impacto clínico y funcional
Ansiedad	Asma, alergias alimentarias, urticaria	Imprevisibilidad de los síntomas, miedo a reacciones graves, activación del eje HHA	Hipervigilancia, evitación, deterioro de la calidad de vida
Depresión	Asma crónica, rinitis persistente, dermatitis atópica	Cronicidad, limitaciones funcionales, inflamación persistente	Desmotivación, peor adherencia terapéutica, impacto emocional sostenido
Trastornos del sueño	Asma, rinitis alérgica	Síntomas nocturnos, obstrucción nasal, disnea	Fatiga, deterioro cognitivo, empeoramiento del estado de ánimo
Estrés crónico	Enfermedades alérgicas persistentes	Exigencias continuas del manejo de la enfermedad	Exacerbación de síntomas alérgicos y psicológicos
Impacto familiar	Alergias graves en la infancia	Sobrecarga del cuidador, hipervigilancia	Estrés familiar, alteración de la dinámica familiar
Estigma y aislamiento social	Dermatitis atópica, urticaria visible	Manifestaciones cutáneas visibles, restricciones sociales	Aislamiento, disminución de la autoestima, deterioro psicosocial

#### 4. Herramientas de evaluación y diagnóstico

Las herramientas de evaluación y diagnóstico son fundamentales para comprender la interacción entre las alergias y la salud mental, planificar tratamientos eficaces e identificar a los pacientes de alto riesgo. Los cuestionarios y escalas validados -como el Índice de Calidad de Vida en Dermatología (DLQI) y la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS)- permiten una aproximación multidimensional que integra ámbitos clínicos y psicológicos, y facilitan detectar a las personas especialmente vulnerables al doble impacto de la enfermedad alérgica y el malestar emocional.

Entre los instrumentos más utilizados se encuentra el DLQI, diseñado para medir cómo las afecciones dermatológicas repercuten en la vida diaria, incluyendo malestar físico, interacciones sociales y bienestar emocional, lo que aporta una visión global del impacto de determinados síntomas alérgicos. La HADS se

emplea con frecuencia en enfermedades crónicas, incluidas las alergias, para evaluar ansiedad y depresión de forma diferenciada; diversos estudios han descrito puntuaciones más elevadas en pacientes con alergias persistentes, lo que sugiere una superposición relevante entre síntomas alérgicos y malestar psicológico. Asimismo, el Cuestionario de Salud General (GHQ) se utiliza para valorar salud mental general y detectar morbilidad psicológica, siendo útil para identificar signos tempranos de deterioro emocional en personas con alergias crónicas y tensión emocional significativa.

Más allá de los cuestionarios, un enfoque verdaderamente multidimensional debe integrar evaluación clínica y psicológica. La evaluación clínica suele incluir una valoración detallada de las reacciones alérgicas (frecuencia, gravedad y desencadenantes). La evaluación psicológica debe centrarse en factores estresantes, mecanismos de afrontamiento y respuestas emocionales a los síntomas, complementando escalas como HADS y GHQ con entrevistas exhaustivas y observaciones conductuales. En este análisis conviene considerar la cronicidad, la presencia de comorbilidades y las diferencias individuales en resiliencia, así como el apoyo social disponible.

La identificación de pacientes de alto riesgo es un objetivo central: se trata de personas con síntomas físicos significativos junto con marcado malestar psicológico. La falta de apoyo social puede incrementar el sufrimiento emocional y la susceptibilidad a efectos adversos; por ello, el uso combinado de herramientas como HADS y GHQ, junto con evaluaciones clínicas y comunitarias, contribuye a diseñar planes de atención integrales que aborden determinantes individuales y sociales.

Pese a la disponibilidad de escalas validadas, persisten desafíos relevantes: destaca la ausencia de protocolos estandarizados para integrar evaluaciones clínicas y psicológicas, y la tendencia de algunos profesionales a centrarse solo en lo físico, con pérdida de oportunidades para intervención temprana. Además, la variabilidad en la respuesta emocional (desde ansiedad leve hasta depresión grave) exige herramientas y estrategias de evaluación ajustadas a diferencias individuales y resiliencia. Estos obstáculos pueden afrontarse mediante enfoques innovadores y colaboración interdisciplinaria, apoyados en evidencia e indicadores de datos, para desarrollar intervenciones personalizadas que integren salud física y mental. A medida que la investigación continúe esclareciendo mecanismos biológicos y psicosociales, el desarrollo de herramientas diagnósticas avanzadas contribuirá a mejorar la calidad de vida de las personas con alergias.

**Tabla 2.** Herramientas de evaluación clínica y psicológica

Herramienta	Ámbito / qué evalúa	Aplicación en alergias	Utilidad clínica
DLQI (Índice de Calidad de Vida en Dermatología)	Impacto de afecciones dermatológicas en la vida diaria (malestar físico, interacciones sociales y bienestar emocional)	Útil cuando existen manifestaciones cutáneas (p. ej., eccema, urticaria) para objetivar repercusión en la vida cotidiana	Cuantifica el impacto funcional y emocional y orienta necesidades de intervención y seguimiento
HADS (Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión)	Niveles de ansiedad y depresión en pacientes con enfermedades crónicas; discrimina ambas dimensiones	Permite detectar solapamiento entre síntomas alérgicos persistentes y malestar psicológico; apoya intervenciones específicas según el perfil	Identifica comorbilidad ansioso-depresiva y ayuda a priorizar derivación e intervención psicológica/psiquiátrica
GHQ (Cuestionario de Salud General)	Salud mental general y detección de morbilidad psicológica en población general	Adecuado para identificar signos tempranos de deterioro de salud mental en alergias crónicas y tensión emocional significativa	Cribado de malestar global para complementar escalas específicas y orientar evaluación más profunda
Evaluación clínica de la alergia	Frecuencia, gravedad, desencadenantes y características de las reacciones alérgicas	Base para interpretar el impacto psicosocial en contexto; identifica patrones de exposición y control de síntomas	Estratifica riesgo clínico y guía el plan terapéutico; imprescindible para un enfoque multidimensional
Entrevista y evaluación psicológica	Factores estresantes, afrontamiento, respuestas emocionales; entrevistas, observación conductual	Complementa HADS/GHQ; considera cronicidad, comorbilidades y diferencias individuales en resiliencia y apoyo social	Identifica pacientes de alto riesgo (síntomas físicos significativos + marcado malestar psicológico) y orienta plan integral

## 5. Estrategias integrales de manejo

Las alergias, aunque se reconocen principalmente por sus manifestaciones físicas, pueden impactar de forma significativa en la salud mental, generando una doble carga. Abordarla requiere una estrategia integral que combine intervenciones psicológicas, colaboración entre profesionales e identificación de pacientes en riesgo, con el objetivo de aliviar los síntomas físicos y mitigar el malestar psicológico asociado. Reconocer la estrecha conexión entre enfermedad alérgica y salud mental permite plantear abordajes complementarios.

### 5.1. Educación y empoderamiento del paciente

El manejo de las alergias va más allá del tratamiento farmacológico y las intervenciones clínicas; exige un enfoque integrado que empodere a la persona para tomar control de su condición. La educación y el empoderamiento son esenciales para afrontar los retos físicos y psicosociales, desarrollar mecanismos de afrontamiento y reducir el estrés asociado. En este marco, los programas de autocuidado y manejo del estrés, las técnicas de afrontamiento de síntomas, las estrategias de prevención de exacerbaciones y la educación familiar y comunitaria constituyen pilares para fomentar resiliencia y mejorar la calidad de vida.

El autocuidado es central en enfermedades crónicas. Empoderar a los pacientes para implementar rutinas de autocuidado puede mitigar la carga física y psicológica. En particular, los programas de manejo del estrés son relevantes, ya que el estrés sostenido se asocia con peor control y mayor carga sintomática, y también con más ansiedad y depresión. La reducción del estrés basada en la atención plena (MBSR (reducción del estrés basada en mindfulness)) -meditación, ejercicios de respiración y relajación muscular progresiva- ha mostrado disminuir el estrés y mejorar el bienestar emocional; además, los programas estructurados pueden incorporar terapia cognitivo-conductual (TCC) para identificar y replantear patrones de pensamiento negativos relacionados con la experiencia alérgica. Proporcionar herramientas prácticas para gestionar el estrés puede mejorar la salud mental y, a la vez, la capacidad de control de la alergia.

En paralelo, las técnicas de afrontamiento de síntomas buscan reducir la frecuencia y gravedad de las reacciones y reforzar la sensación de control. Incluyen identificar y evitar alérgenos comunes (polen, ácaros del polvo, caspa de mascotas

o determinados alimentos) y el uso correcto de intervenciones farmacológicas (p. ej., antihistamínicos y corticosteroides) según prescripción. La educación sobre mecanismos, beneficios y posibles efectos secundarios de la medicación favorece la adherencia y se asocia a mejores resultados. La prevención de exacerbaciones se completa con modificaciones del estilo de vida que promuevan el bienestar general, como ejercicio regular, dieta equilibrada y sueño adecuado.

El impacto de las alergias suele extenderse al entorno. La educación familiar ayuda a comprender el impacto físico y emocional y a proporcionar apoyo práctico y emocional; puede incluir talleres o sesiones que enseñen evitación de alérgenos y respuesta ante reacciones graves. A nivel comunitario, las iniciativas educativas contribuyen a crear entornos más seguros e inclusivos y a reducir el estigma. Asimismo, los grupos de apoyo ofrecen un espacio para compartir experiencias, estrategias y apoyo emocional, reforzando el bienestar y la conexión social.

Para asegurar la efectividad de estas iniciativas, es clave integrarlas en los sistemas de salud mediante modelos de atención coordinada. La colaboración entre alergólogos, psicólogos y médicos de atención primaria facilita un abordaje integral de los aspectos físicos y psicológicos. Los profesionales sanitarios desempeñan un papel central al promover comunicación abierta y educación basada en la evidencia, empoderando a los pacientes para adoptar estrategias proactivas de manejo.

La educación y el empoderamiento del paciente son componentes indispensables para el manejo de las alergias y su impacto psicosocial. Los programas de autocuidado y manejo del estrés, las técnicas de afrontamiento, la prevención de exacerbaciones y la educación familiar y comunitaria contribuyen conjuntamente a mejorar la calidad de vida. Al proporcionar conocimientos, habilidades y apoyo, estas iniciativas favorecen resiliencia, mejoran la salud mental y permiten que las personas tomen el control de su condición.

## 5.2. Alergias y salud mental: estableciendo la conexión

Las alergias, a menudo percibidas como dolencias físicas, son cada vez más reconocidas por su impacto en el bienestar psicológico. Las enfermedades alérgicas crónicas no solo afectan la salud física, sino que también pueden comprometer la estabilidad emocional y mental. La investigación disponible, los marcos teóricos

**Tabla 3.** Estrategias integrales de manejo en alergias y salud mental.

Estrategia	Componentes / ejemplos	Finalidad	Impacto esperado
Educación y empoderamiento del paciente	Programas de autocuidado; educación sobre síntomas, desencadenantes y manejo; toma de decisiones informadas	Aumentar sensación de control y reducir estrés asociado; mejorar adherencia	Mejor manejo de síntomas y disminución de carga psicosocial
Manejo del estrés	Programas estructurados; reducción del estrés basada en la atención plena (REBAP): meditación, respiración, relajación muscular progresiva	Disminuir estrés crónico que exacerba reacciones alérgicas y contribuye a ansiedad/depresión	Mejor bienestar emocional y mejor capacidad de control de la enfermedad
Intervenciones psicológicas	Terapia cognitivo-conductual (TCC): identificación y replanteamiento de pensamientos negativos; afrontamiento	Abordar malestar psicológico y desencadenantes específicos	Reducción de ansiedad/depresión y mejora de autoeficacia
Afrontamiento y control de síntomas	Identificación y evitación de alérgenos (polen, ácaros, caspa de mascotas, ciertos alimentos); estrategias prácticas	Reducir frecuencia y gravedad de reacciones y la frustración asociada	Menos exacerbaciones y mejor funcionamiento diario
Tratamiento farmacológico y adherencia	Uso correcto de medicación (p. ej., antihistamínicos, corticosteroides); información sobre beneficios y efectos secundarios	Control proactivo de síntomas y prevención de exacerbaciones	Mejores resultados clínicos y menor impacto emocional
Modificaciones de estilo de vida	Ejercicio regular, dieta equilibrada, sueño adecuado; higiene del sueño	Promover bienestar general y reducir impacto del estrés sobre respuestas alérgicas	Mejor equilibrio físico y psicológico
Educación familiar y comunitaria	Talleres/sesiones para familia; evitación de alérgenos; respuesta ante reacciones graves; iniciativas de inclusión y reducción de estigma	Crear entornos de apoyo y seguros; mejorar comprensión y empatía	Menor estigma, mejor apoyo y mejor salud mental
Apoyo social y grupos de apoyo	Espacios para compartir experiencias, estrategias y apoyo emocional	Reducir aislamiento y reforzar afrontamiento	Mejor resiliencia y bienestar
Atención integrada y colaboración interdisciplinaria	Coordinación entre alergólogos, psicólogos/psiquiatras y atención primaria; comunicación abierta e información basada en evidencia	Abordar simultáneamente aspectos físicos y psicológicos; detectar alto riesgo	Atención integral y planes personalizados

y los datos empíricos apoyan una relación estrecha entre ambas dimensiones, mediada por mecanismos fisiológicos, estrés psicológico y el deterioro de la calidad de vida asociado a síntomas persistentes.

## 6. Trastornos de salud mental comunes asociados con las alergias

Las alergias extienden su impacto más allá de manifestaciones como estornudos, picor e inflamación, afectando ámbitos emocionales y mentales. Diversos estudios han destacado la prevalencia de ansiedad, depresión y trastornos del sueño en personas con alergias crónicas, en un contexto donde confluyen mecanismos fisiológicos, estrés y limitaciones funcionales.

La ansiedad es una de las comorbilidades psicológicas descritas con mayor frecuencia en distintas enfermedades alérgicas. Puede relacionarse con la imprevisibilidad de los síntomas, el temor a reacciones graves (por ejemplo, en alergia alimentaria), la hipervigilancia corporal (disnea, prurito) y el impacto social (evitación). A su vez, la ansiedad se asocia con peor calidad del sueño, mayor percepción de síntomas y menor adherencia, factores que pueden dificultar el control de la enfermedad. Aunque se han propuesto vías biológicas (interacción estrés-inmunidad), la evidencia clínica no permite afirmar que la ansiedad cause inflamación; la relación probablemente es bidireccional y mediada por síntomas, sueño y conductas de salud.

La depresión también es prevalente. Las personas con alergias crónicas presentan mayor riesgo de depresión que la población general, y el malestar físico junto con las limitaciones impuestas pueden favorecer frustración y desesperanza, erosionando con el tiempo la resiliencia emocional. Se ha señalado, asimismo, el posible papel de los procesos inflamatorios: la inflamación crónica propia de muchas afecciones alérgicas podría influir en la función cerebral y contribuir a síntomas depresivos, en línea con la hipótesis inflamatoria de la depresión (incluida la interacción entre inflamación, sueño y respuestas al estrés).

El sueño, componente esencial de la salud, se ve con frecuencia comprometido por síntomas como congestión nasal, tos, picor o dificultad respiratoria, lo que conduce a privación crónica del sueño. Esta se asocia estrechamente con trastornos del estado de ánimo, como ansiedad y depresión. La mala calidad del sueño no solo puede empeorar los síntomas físicos, sino que también incrementa

la afectación emocional y el estrés, configurando un patrón cíclico en el que la falta de sueño empeora tanto el control alérgico como la salud mental, reduciendo aún más la calidad de vida.

Más allá de diagnósticos concretos, las alergias pueden afectar autoestima, relaciones sociales y bienestar general. La cronicidad puede generar impotencia y menor autonomía, especialmente cuando la persona percibe dificultad para controlar los síntomas; esta carga puede agravarse por estigma social e incompreensión, con mayor aislamiento y angustia. En este contexto, intervenciones psicológicas como la terapia cognitivo-conductual (TCC) y la reducción del estrés basada en la atención plena (MBSR (reducción del estrés basada en mindfulness)) han mostrado ser prometedoras para aliviar la carga psicológica. Asimismo, la educación y el empoderamiento mejoran la sensación de control y autonomía, con potencial para reducir la carga emocional y mejorar la calidad de vida.

En conjunto, las alergias no son únicamente dolencias físicas: la ansiedad, la depresión y los trastornos del sueño son frecuentes en alergias crónicas y contribuyen a un ciclo de angustia física y emocional. Las investigaciones futuras deberían seguir explorando mecanismos subyacentes y desarrollar intervenciones innovadoras para abordar este problema de salud pública.

## **7. Investigación basada en la evidencia sobre alergias y salud mental**

### **7.1. Estudios que resaltan la correlación**

La relación entre alergias crónicas y problemas de salud mental se ha descrito en múltiples estudios poblacionales y metaanálisis, con un mayor riesgo promedio de síntomas de ansiedad, depresión y trastornos del sueño. Estas asociaciones tienden a ser más marcadas cuando la enfermedad es persistente, sintomática o de mayor gravedad, y cuando existe deterioro funcional (sueño, rendimiento escolar/laboral, relaciones sociales). En general, los datos sugieren una relación bidireccional probable, pero no permiten concluir qué dirección predomina en cada persona.

Los estudios longitudinales aportan información relevante al seguir a los individuos durante periodos prolongados y observar la evolución temporal. Se ha descrito que personas con síntomas alérgicos persistentes (p. ej., rinitis o eccema)

**Tabla 4.** Alergias y salud mental: trastornos asociados, mecanismos e implicaciones

Dimensión	Qué se observa	Factores/mecanismos implicados	Implicaciones clínicas y psicosociales
Ansiedad (incl. TAG y pánico)	Preocupación persistente y miedo a exposiciones accidentales; hipervigilancia, especialmente en asma y alergias alimentarias	Imprevisibilidad de las reacciones (incluidas las potencialmente graves); estrés crónico y cambios hormonales (cortisol) con repercusión inmunitaria; relación bidireccional estrés-síntomas	Evitación de reuniones sociales o viajes; aislamiento; menor calidad de vida; posible perpetuación del círculo vicioso
Depresión	Tristeza persistente, pérdida de interés y falta de energía; mayor riesgo en alergias crónicas respecto a población general	Malestar físico y limitaciones funcionales que favorecen frustración y desesperanza; posible papel de inflamación crónica (hipótesis inflamatoria (evidencia heterogénea en humanos))	Deterioro del bienestar y la calidad de vida; erosión de resiliencia emocional; necesidad de detección y abordaje específicos
Trastornos del sueño	Sueño fragmentado o insuficiente por congestión nasal, tos, picor o dificultad respiratoria; privación crónica de sueño	Síntomas nocturnos (rinitis/ asma) y bucle bidireccional: peor sueño → más estrés/ malestar emocional → peor control de síntomas	Aumento de ansiedad y depresión; empeoramiento de síntomas físicos y emocionales; reducción adicional de calidad de vida
Impacto emocional y social amplio	Afectación de autoestima, relaciones sociales y sensación de autonomía; impotencia ante falta de control sintomático	Cronicidad; estigma social e incompreensión; restricciones y evitación que favorecen aislamiento y angustia	Mayor carga emocional y social; necesidad de intervenciones que incluyan apoyo y reducción de estigma
Intervenciones con impacto psicológico	Mejoría del afrontamiento y reducción de carga emocional cuando se interviene sobre el componente psicológico	Terapia cognitivo-conductual (TCC) y reducción del estrés basada en la atención plena (REBAP); educación y empoderamiento para aumentar control y autonomía	Mitigación del malestar psicológico y mejora de calidad de vida; apoyo a un manejo más eficaz e integrado

pueden presentar un deterioro gradual del bienestar psicológico, con mayor susceptibilidad a depresión y trastorno de ansiedad generalizada. En alergias alimentarias, la cronicidad y el miedo a exposiciones accidentales se asocian a un estado constante de alerta y estrés, con sentimientos de aislamiento y desesperanza cuando existen restricciones importantes en la vida social o la dieta. En urticaria crónica, la imprevisibilidad de ronchas y prurito se relaciona con frustración y angustia, y se han descrito tasas más altas de ansiedad y depresión respecto a la población general; además, se sugiere que mecanismos inmunológicos subyacentes podrían contribuir al mantenimiento del malestar psicológico.

Los estudios de neuroimagen han explorado posibles correlatos cerebrales de la experiencia sintomática (por ejemplo, disnea en asma, prurito en dermatitis) y del procesamiento emocional asociado. En series pequeñas y heterogéneas se han descrito diferencias en activación o conectividad de redes implicadas en amenaza/saliencia e interocepción (amígdala, ínsula, corteza cingulada anterior) y en circuitos de control/regulación (corteza prefrontal). En asma, algunos trabajos sugieren que la reactividad a estímulos emocionales o relacionados con la enfermedad podría vincularse a la percepción de síntomas y, en ciertos diseños experimentales, a la respuesta inflamatoria. En dermatitis atópica, estudios de prurito inducido han mostrado cambios en conectividad funcional durante la sensación de picor. Estos hallazgos son relevantes, pero deben considerarse preliminares.

Los estudios poblacionales y epidemiológicos han confirmado una mayor prevalencia de ansiedad y depresión en personas con alergias, y han descrito, en el caso de alergias y asma, mayor probabilidad de tristeza, irritabilidad y fatiga. Estos análisis también han señalado la influencia de factores socioeconómicos, como el acceso limitado a atención sanitaria y el apoyo social insuficiente, como elementos que pueden contribuir a los problemas de salud mental asociados.

En conjunto, la evidencia longitudinal y los estudios de neuroimagen apoyan la hipótesis de una interacción entre sistemas inmunitarios, estrés y cerebro, pero la base empírica aún es limitada: tamaños muestrales pequeños, diversidad de fenotipos, medidas de salud mental no siempre estandarizadas y confusión por comorbilidades, medicación y sueño. Por ello, es más apropiado hablar de asociaciones y mecanismos plausibles. Se necesitan cohortes con seguimiento, medidas biológicas repetidas y protocolos de neuroimagen comparables para clarificar direccionalidad y relevancia clínica.

**Tabla 5.** Evidencia sobre la relación entre alergias crónicas y salud mental: principales enfoques y hallazgos

Tipo de estudio	Población estudiada	Hallazgos destacados	Aporte y limitaciones señaladas
Longitudinal	Síntomas alérgicos persistentes (p. ej., rinitis, eccema)	Deterioro gradual de la salud mental con el tiempo y mayor susceptibilidad a depresión y trastorno de ansiedad generalizada	Aporta patrones temporales (no prueba causalidad); se destaca la necesidad de seguimientos a largo plazo
Longitudinal	Alergia alimentaria	Estado constante de alerta y estrés por miedo a exposición accidental; mayor aislamiento y desesperanza cuando restringe interacciones sociales o dieta	Ilustra carga psicosocial de la cronicidad y las restricciones; parte de la evidencia se basa en datos autodeclarados
Longitudinal	Urticaria crónica	Tasas más altas de ansiedad y depresión; frustración y angustia por imprevisibilidad; posible contribución de mecanismos inmunológicos	Refuerza la comorbilidad ansioso-depresiva; sugiere mecanismos biológicos compartidos aún no bien caracterizados
Neuroimagen (exploratoria)	Asma y otras alergias crónicas (principalmente estudios pequeños)	Se han descrito diferencias en activación o conectividad de redes de amenaza/saliencia e interocepción (amígdala, ínsula, cíngulo anterior) y de control prefrontal; resultados heterogéneos	Tamaños muestrales reducidos, diseños mayoritariamente transversales y heterogeneidad de protocolos; confusión por comorbilidades, medicación y sueño. No establece causalidad
Neuroimagen (exploratoria)	Rinitis alérgica / rinosinusitis (evidencia limitada; estudios pequeños)	Se han descrito posibles cambios en actividad o conectividad en regiones frontales y redes de reposo en algunos estudios; resultados heterogéneos y no replicados de forma consistente	Tamaños muestrales reducidos y diseños transversales; heterogeneidad clínica y metodológica; confusión por sueño, comorbilidades y tratamiento. No permite inferir causalidad

Tipo de estudio	Población estudiada	Hallazgos destacados	Aporte y limitaciones señaladas
Neuroimagen (exploratoria)	Dermatitis atópica (prurito; estudios durante prurito inducido y/o en reposo)	En estudios pequeños se han observado diferencias en redes de procesamiento sensorial e interoceptivo (ínsula, cingulado, áreas somatosensoriales) durante o tras el prurito	Evidencia preliminar; gran variabilidad de tareas y medidas; posible influencia de sueño, dolor/ ansiedad y medicación. Se requieren diseños longitudinales
Poblacional/ epidemiológico	Enfermedades crónicas (incluidas alergias)	Tasas más altas de ansiedad y depresión en personas con alergias frente a quienes no presentan enfermedad crónica	Aporta perspectiva de prevalencia; puede verse afectado por sesgos de medición y autoinforme
Poblacional/ epidemiológico	Alergias y asma	Mayor probabilidad de tristeza, irritabilidad y fatiga; influencia de factores socioeconómicos (acceso a atención y apoyo social)	Refuerza papel de determinantes sociales; difícil separar factores genéticos y ambientales en análisis observacionales

## 7.2. Limitaciones y lagunas en la investigación existente

A pesar del avance del campo, existen limitaciones metodológicas y vacíos de conocimiento que dificultan una comprensión integral. Una de las más relevantes es la escasez de estudios longitudinales a largo plazo, necesarios para desentrañar la bidireccionalidad y la posible naturaleza cíclica de las interacciones. Sin seguimientos prolongados resulta difícil establecer causalidad: un cuadro inicialmente leve de ansiedad por síntomas persistentes puede progresar a un trastorno más grave, que a su vez se asocia con peor control de la alergia, configurando un círculo vicioso aún insuficientemente comprendido. Esta carencia limita también la identificación de poblaciones especialmente vulnerables.

Además, numerosos trabajos se apoyan en datos autodeclarados, con el consiguiente sesgo de autoregistro (deseabilidad social, errores de recuerdo), que puede afectar a la validez de los resultados. Otro obstáculo es la dificultad para separar el peso relativo de factores genéticos y ambientales, dado que tanto las alergias como los trastornos de salud mental están modulados por predisposición biológica y exposiciones/contexto (p. ej., contaminación, estrés, estilo de vida).

A ello se suma la ausencia de criterios diagnósticos y herramientas estandarizadas específicamente diseñadas para estudiar esta comorbilidad, lo que refuerza la necesidad de instrumentos multidimensionales que integren parámetros físicos y psicológicos.

Entre las direcciones futuras, se señala la conveniencia de explorar intervenciones que aborden simultáneamente ambas dimensiones, como programas integrados que combinen inmunoterapia con alérgenos y terapias psicológicas (p. ej., TCC). También se propone profundizar en los mecanismos biológicos compartidos, con vistas a desarrollar terapias dirigidas que puedan beneficiar tanto a la inflamación alérgica como al malestar psicológico. Finalmente, se destaca la necesidad de incluir poblaciones diversas para aumentar la aplicabilidad de los hallazgos, prestando atención a comunidades con acceso limitado a atención sanitaria y educación.

En conclusión, aunque la evidencia que vincula alergias y salud mental es creciente, las limitaciones actuales obligan a reforzar diseños longitudinales, mejorar la calidad metodológica y avanzar hacia herramientas e intervenciones integradas que permitan abordar esta interacción compleja de forma más eficaz.

## 8. Manejo conjunto de alergias y salud mental

La intersección entre alergias y salud mental es un área de creciente preocupación sanitaria, ya que las alergias tienen implicaciones que trascienden lo físico y alcanzan el ámbito psicológico. Abordar esta interacción requiere un enfoque integrado que considere simultáneamente ambas dimensiones.

Las intervenciones psicológicas son clave para mitigar el impacto emocional de las alergias. El estrés crónico, la ansiedad y los sentimientos de impotencia pueden amplificar los síntomas físicos, por lo que estrategias de manejo del estrés como la terapia cognitivo-conductual (TCC) resultan útiles al ayudar a identificar y replantear patrones de pensamiento negativos y promover mecanismos de afrontamiento más saludables. También se han descrito beneficios con terapias de relajación y prácticas como la reducción del estrés basada en la atención plena (MBSR (reducción del estrés basada en mindfulness)), el yoga y la meditación, que favorecen la relajación, la resiliencia y, según algunos estudios, podrían modular la interacción entre el sistema nervioso y el sistema inmunitario.

La psicoeducación constituye otro componente esencial. Educar a los pacientes sobre la conexión entre alergias y salud mental facilita una comprensión más completa de su condición y promueve un manejo proactivo. Puede implementarse mediante talleres, grupos de apoyo o sesiones individuales, incorporando orientación sobre reducción del estrés, higiene del sueño y estilo de vida saludable.

El manejo conjunto exige colaboración interdisciplinaria. Alergólogos, psiquiatras, psicólogos y médicos de atención primaria deben coordinarse para ofrecer planes integrales adaptados, identificar a pacientes con riesgo de ansiedad o depresión y facilitar derivación a apoyo psicológico cuando sea necesario. En este sentido, los programas de atención integrada resultan especialmente relevantes para reducir la brecha entre salud física y mental: pueden incluir cribados rutinarios de salud mental en alergias crónicas e incorporar terapias psicológicas en el tratamiento, apoyados en modelos de atención coordinada y comunicación efectiva entre profesionales.

La educación del paciente es un pilar de estos modelos: desde alergología se puede explicar el impacto del estrés sobre las reacciones; desde psicología, enseñar estrategias de afrontamiento para la angustia emocional. Sin embargo, persisten barreras importantes (recursos, acceso limitado a especialistas, fragmentación del sistema). Superarlas requiere financiación específica, formación de profesionales, protocolos basados en evidencia y dispositivos asistenciales accesibles. La teleasistencia puede ayudar a reducir barreras geográficas y económicas.

El estigma en torno a la salud mental continúa siendo un obstáculo relevante. Las campañas de concienciación pública pueden contribuir a normalizar la búsqueda de apoyo y a promover la salud mental como parte integral del bienestar. En paralelo, se abren líneas de mejora: intervenciones personalizadas según predisposición genética, exposiciones ambientales y resiliencia psicológica; y estudios longitudinales que profundicen en mecanismos biológicos (alteración inmunitaria, citocinas, vías neuroendocrinas) y en la efectividad de estrategias para subgrupos específicos.

En la práctica, resulta recomendable un enfoque proactivo: la detección sistemática de ansiedad, depresión y estrés en alergias crónicas puede facilitar identificación temprana y prevenir agravamiento, apoyándose en herramientas multidimensionales como DLQI y HADS. En conjunto, el manejo integrado -intervenciones psicológicas, colaboración interdisciplinaria y cambios organizativos- constituye un paso esencial para mejorar la calidad de vida de las personas con estas afecciones interconectadas.

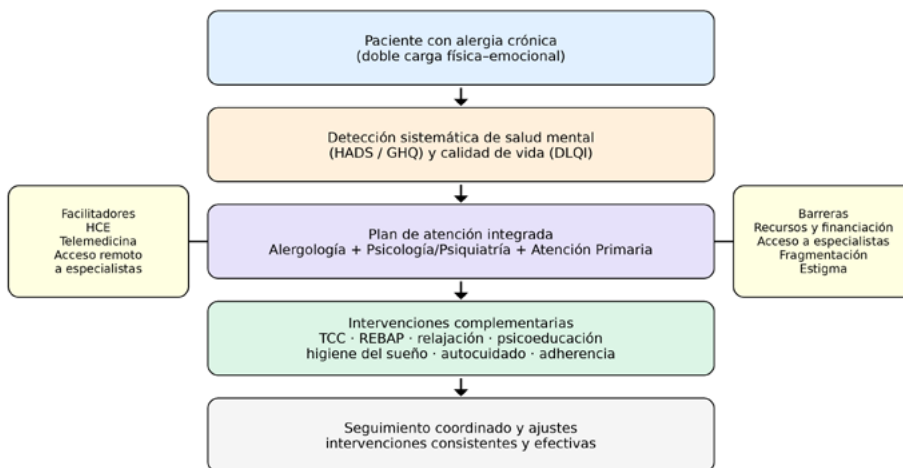
### 8.1. El rol de los profesionales de la salud en la atención integrada

El manejo de las alergias con comorbilidad psicológica requiere un enfoque interdisciplinario. Los alergólogos lideran el diagnóstico y control de manifestaciones físicas; los psicólogos abordan ansiedad, depresión y estrés asociados; y la atención primaria coordina la continuidad asistencial y la comunicación entre niveles. La evidencia respalda esta colaboración, dado que el malestar psicológico no tratado puede exacerbar síntomas físicos y, a su vez, la carga física puede intensificar el distrés emocional.

Un modelo colaborativo permite identificar pacientes de alto riesgo -aquellos cuya alergia repercute de forma significativa en su salud mental- e implementar medidas preventivas y de apoyo. La detección temprana (por ejemplo, en urticaria crónica con elevada carga emocional) refuerza la utilidad de modelos coordinados.

La educación del paciente es igualmente decisiva: (1) comprender la relación bidireccional alergia-salud mental; (2) aprender estrategias de afrontamiento (atención plena, relajación, TCC); y (3) reforzar la adherencia a medicación y cambios de estilo de vida. La educación sostenida aumenta la autoeficacia y mejora resultados físicos y mentales.

**Figura 2.** Modelo de atención integrada para el manejo conjunto de alergias y salud mental



Para implementar estos enfoques, los sistemas de salud deben promover programas de atención integrada con equipos multidisciplinarios, planes personalizados y seguimiento conjunto. La tecnología puede facilitar la coordinación: las historias clínicas electrónicas favorecen comunicación fluida y las plataformas de telemedicina mejoran accesibilidad, especialmente en zonas desatendidas. Estos programas deben incluir participación activa del paciente en la toma de decisiones y recursos para la autogestión, y requieren respaldo de políticas y financiación estables.

Persisten desafíos (costes, escasez de especialistas, estigma), que deben abordarse con inversión en profesionales e infraestructura y campañas educativas que reduzcan el estigma y normalicen el apoyo psicológico. A futuro, se propone explorar intervenciones innovadoras y evaluar resultados a largo plazo mediante investigación longitudinal. En síntesis, la atención integrada, la educación del paciente y la colaboración interdisciplinaria son elementos centrales para mejorar la evolución y la calidad de vida en esta comorbilidad.

## 9. Perspectivas y limitaciones

El manejo conjunto de las alergias y la salud mental plantea desafíos relevantes que deben abordarse para ofrecer una atención verdaderamente integral. Entre los principales se encuentran: (1) barreras de acceso a sistemas asistenciales integrados, (2) estigma social (y autoestigma) en torno a la salud mental y (3) complejidades para diseñar políticas de salud pública eficaces que respondan a la doble carga alergia-salud mental.

Uno de los obstáculos más importantes es la falta de modelos accesibles e integrados de atención. Las limitaciones financieras, la disponibilidad insuficiente de especialistas y la organización asistencial en “silos” dificultan que los pacientes reciban apoyo coordinado. La integración de tratamientos exige un enfoque multidisciplinario con alergólogos, psiquiatras, psicólogos y atención primaria, pero el coste de esta atención colaborativa puede resultar prohibitivo, especialmente en contextos con escasos recursos o difícil acceso. Además, las alergias suelen requerir manejo continuado (medicación, pruebas, ajustes en el estilo de vida) y, si se suma el coste de intervenciones psicológicas (psicoterapia y, cuando procede, tratamiento psicofarmacológico), la carga económica puede ser abrumadora. Esta

presión se agrava por desigualdades en financiación sanitaria, donde la salud mental suele estar infradotada frente a la salud física. En consecuencia, este abordaje requiere incorporar también la dimensión social, que facilita el acceso y refuerza la necesidad de una perspectiva bio-psico-social como marco integrador.

A lo anterior se añade la falta de profesionales capacitados para abordar simultáneamente ambas dimensiones. Aunque se subraya la importancia de comprender la naturaleza interconectada de estas afecciones, muchos sanitarios se especializan en salud física o mental de manera separada, con déficits de coordinación. El resultado puede ser una atención fragmentada, con múltiples derivaciones y ausencia de un plan común, lo que compromete resultados.

El estigma en salud mental sigue siendo una barrera relevante. Pese a que pacientes con alergias crónicas (por ejemplo, urticaria) pueden presentar elevada carga emocional y deterioro de calidad de vida, algunos evitan buscar apoyo psicológico por temor al juicio social o por considerar los problemas psicológicos un signo de debilidad. Este estigma puede retrasar el reconocimiento del componente mental y, por tanto, el acceso al tratamiento, favoreciendo el empeoramiento del malestar. Además, el autoestigma puede intensificar el problema: algunos pacientes perciben su sufrimiento emocional como secundario frente a los síntomas físicos y priorizan únicamente el control alérgico, perpetuando un ciclo de estrés no tratado. El estigma también puede influir en la práctica clínica, cuando se minimiza el impacto psicológico o no se detecta la necesidad de intervención. Por ello, la formación de profesionales en aspectos psicosociales y un enfoque más inclusivo y compasivo resultan esenciales para facilitar la comunicación y la búsqueda de ayuda.

En el plano poblacional, las políticas de salud pública son clave, pero su diseño y aplicación presentan dificultades: falta de datos exhaustivos sobre prevalencia e impacto de la comorbilidad, prioridades asistenciales contrapuestas y complejidad para abordar problemas interrelacionados. Con frecuencia, las iniciativas se centran en entidades aisladas (asma o depresión) sin incorporar la interacción entre salud física y mental, lo que limita el alcance de las intervenciones. La ausencia de datos sólidos dificulta asignar recursos y priorizar acciones, de ahí la necesidad de estudios poblacionales que incluyan dimensiones socioeconómicas y culturales. A su vez, la integración requiere inversión en infraestructura, formación y acciones comunitarias, pero los presupuestos limitados suelen traducirse en financiación insuficiente. En este contexto, la atención

primaria se perfila como coordinador fundamental, con capacidad para articular la continuidad asistencial.

Finalmente, abordar la complejidad de estas afecciones demanda colaboración intersectorial (sanidad, educación y servicios sociales) e intervenciones comunitarias que empoderen a personas y familias para gestionar tanto alergias como salud mental. En conjunto, los retos son multifactoriales y exigen un esfuerzo concertado de profesionales, responsables políticos y sociedad. Las líneas prioritarias incluyen reducir barreras financieras, combatir el estigma y fortalecer la colaboración entre sectores, con el fin de avanzar hacia un enfoque más integral y eficaz que mejore la calidad de vida de las personas afectadas.

## 10. Bibliografía recomendada

- 1) CASALE, T.B., et al. (2024). «The mental health burden of food allergies: insights from patient-reported outcomes», *World Allergy Organization Journal*, online ahead of print.
- 2) CHU, D.K., et al. (2024). «Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology / American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters», *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 132(3), pp. 274–312.
- 3) CONWAY, A.E., VERDI, M., KARTHA, N., et al. (2024). «Allergic diseases and mental health», *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 12(9), pp. 2298–2309.
- 4) DYKEWICZ, M.S., WALLACE, D.V., BAROODY, F., et al. (2020). «Rhinitis 2020: a practice parameter update», *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 146(4), pp. 721–767.
- 5) HAAPAKOSKI, R., et al. (2015). «Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 $\beta$ , tumour necrosis factor  $\alpha$  and C-reactive protein in major depressive disorder», *Brain, Behavior, and Immunity* 49, pp. 206–215.
- 6) HARTONO, S.P., CHATRATH, S., AKTAS, O.N., et al. (2024). «Interventions for anxiety and depression in patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis», *Scientific Reports* 14, art. 8844.

- 7) KARIM, H., et al. (2025). «Food allergy and mental health in children: what is known and where do we go from here?», *Clinical and Experimental Allergy*, ahead of print.
- 8) LEBOVIDGE, J.S., SILVERBERG, J.I. (2025). «Depression and anxiety in patients with atopic dermatitis», *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, online first.
- 9) MOCHIZUKI, H., KAKIGI, R. (2017). «Brain mechanism of itch in atopic dermatitis and its possible alteration through non-invasive treatments: a review», *Allergology International* 66(1).
- 10) SAFIA, A., ABD ELHADI, U., KARAM, M., et al. (2024). «A meta-analysis of the prevalence and risk of mental health problems in allergic rhinitis patients», *Journal of Psychosomatic Research*, art. 111813.
- 11) WANG, Y., et al. (2023). «Brain response in asthma: the role of the lung-brain axis in asthma and its comorbidities», *Frontiers in Physiology*.
- 12) XU, X., LI, S., CHEN, Y., et al. (2025). «Association between allergic diseases and mental health conditions: an umbrella review», *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 155(3), pp. 701–713.
- 13) ZUBERBIER, T., ABERER, W., ASERO, R., et al. (2022). «The international EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for urticaria (update)», *Allergy* 77(3), pp. 734–766.



## **SOBRE LOS/AS AUTORES/AS**

### **José Fernando Florido López**

Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Alergología. Jefe de Servicio de Alergología del Hospital Universitario San Cecilio. (Certificación de Calidad con nivel Excelente por la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía). Profesor asociado de Ciencias de la Salud y de la Escuela de Posgrado de la Universidad de Granada. Acreditación por la ANECA como Profesor Titular de Universidad. Miembro del Comité Asesor de la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía para la Especialidad de Alergología. Investigador principal y colaborador de Varios proyectos financiados en convocatorias competitivas de fondos públicos y privados. Autor de varios capítulos de libros y más de 50 artículos en revistas con factor de impacto. Expresidente Alergosur.

### **M.<sup>a</sup> José Rojas Vílchez**

Licenciada en Medicina y Cirugía. Especialista en Alergología. Actualmente desempeña su actividad profesional como Alergóloga en el Hospital Universitario San Cecilio. Certificación de Calidad con nivel Experto por la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía. Título de Experto propio en capacitación avanzada en el tratamiento del Asma bronquial por la Escuela Internacional de Posgrado de la Universidad de Granada. Colaboradora docente en Cursos de libre configuración “Alergología para estudiantes de medicina” de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada y en el Curso “Experto en Alergia a Fármacos y Alimentos” organizado por la Escuela Internacional de Posgrado de la Universidad de Granada. Autora de varios capítulos de libros y artículos en revistas de factor impacto.

### **Julia Correa-Estañ Cachorro**

Graduada en Medicina por la Universidad de Murcia (2016-2022). Actualmente en periodo formativo como Médico Interno Residente de Alergología en el Hospital Universitario Clínico San Cecilio de Granada. Ha participado como colaboradora en distintos proyectos de investigación y es autora de comunicaciones a congresos de alergología de ámbito regional y nacional.

### **Miriam Auxiliadora Bermúdez Bejarano**

Graduada en Medicina por la Universidad de Málaga. Especializada en Alergología vía MIR), Actualmente desempeña su actividad profesional como alergóloga en el Hospital Universitario de Jaén. Master oficial en epidemiología y salud pública. Coautora de varios capítulos de libro y publicaciones en prestigiosas revistas de Biomedicina, así como numerosas comunicaciones de ámbito regional, nacional e internacional. Miembro de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica.

### **Patricia de Manueles Tabliega**

Graduada en Medicina por la Universidad de Cantabria (Santander). Médico Interno Residente Alergología en el Hospital Universitario de Jaén. Ha realizado diversos cursos de formación en asma, urticaria y alergia a fármacos. Ha participado como coautora en capítulos de libro y en pósteres presentados en congresos científicos nacionales e internacionales relacionados con la especialidad.

### **Manuel Alcántara Villar**

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada. Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Murcia (Sobresaliente cumlaude). Especialista vía MIR en Alergología y en Medicina Familiar y Comunitaria. Actualmente desempeña su actividad profesional como alergólogo en el Hospital Universitario de Jaén (Jefe de Sección). Acreditado por la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía (ACSA) a nivel Excelente. Autor de múltiples capítulos de libro y publicaciones en revistas prestigiosas de Biomedicina, así como, numerosas comunicaciones nacionales e internacionales en congresos de alergología. Jefe de estudios y Presidente de la Comisión de Docencia del Hospital Universitario de Jaén de marzo de 2009 a septiembre de 2023. Tutor clínico en el Plan Tutorial de Prácticas Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada. Presidente

de la Comisión de Formación continuada y desarrollo profesional de la SEAIC. Vicepresidente 1º del Colegio Oficial de Médicos de Jaén.

### **Cristina Ruiz González**

Graduada en Medicina por la Universidad de Valladolid (UVA) 2016-2022). Médico Interno Residente Alergología en el Hospital Universitario de Jaén. Coautora de capítulos de libro y comunicaciones regionales, nacionales e internacionales en congresos de alergología.

### **David Gonzalez de Olano**

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Navarra. Especialista vía MIR en Alergología. Doctor en Medicina por la Universidad de Alcalá (Sobresaliente cumlaude, premio extraordinario). Actualmente desempeña su actividad profesional como alergólogo en el Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid. Tutor de residentes en dicho Hospital. Profesor asociado de Medicina y especialidades médicas en la Universidad de Alcalá. Vocal de la Junta Directiva de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC). Presidente del Comité de Alergia al Veneno de los Himenópteros de la SEAIC y coordinador del grupo de interés en enfermedades mastocitarias. Miembro del grupo de trabajo de enfermedades mastocitarias de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI).

### **Gerardo Pérez Chica**

Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada. Facultativo Especialista en Neumología. Jefe de Servicio del Servicio de Neumología del Hospital Universitario de Jaén. Presidente del Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Jaén. Secretario del comité de relaciones institucionales de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (periodo 2019-2021). Colaborador docente en Cursos de Formación de Neumología con el Colegio Oficial de Médicos de Jaén. Miembro de la Subcomisión de Formación Continuada del Hospital Universitario de Jaén. Coordinador Hospitalario del Proceso Asistencial EPOC del Hospital Universitario de Jaén. Ha sido Coordinador del Grupo de Trabajo de EPOC de la Asociación de Neumólogos del Sur (Neumosur) (periodo 2016-2022). Miembro de las Áreas de EPOC y ASMA de SEPAR y Neumosur. Acreditado por la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía (ACSA) con el nivel de Excelente. Colaborador

docente en cursos de patología respiratoria con la Escuela Andaluza de Salud Pública. Colaborador Docente como profesor del Master de Biología Molecular de la Universidad de Jaén. En los últimos 5 años, participación como investigador en 9 ensayos clínicos multicéntricos de EPOC, ASMA y COVID-19. Realización de numerosas comunicaciones a Congresos Nacionales, así como la elaboración de capítulos de libro y publicaciones nacionales. Editor de la Revista Española de Patología Torácica. Revisor en la revista Open Respiratory Archives.

### **Pilar Barragán Reyes**

Graduada en Medicina por la Universidad de Granada. Facultativa Especialista Área Neumología en el Hospital Universitario de Jaén. Máster Propio en Oncología Torácica por la Universidad CEU Universidad Cardenal Herrera. Máster de Formación Permanente en Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa por la Universidad CEU San Pablo. Miembro del Comité de Hipertensión Pulmonar del Hospital Universitario de Jaén. Miembro de la Comisión de Trombosis del Hospital Universitario de Jaén. Experto Universitario en Carcinoma Pulmonar tumores de pleura, mediastino y pared torácica por la Universidad CEU Universidad Cardenal Herrera. Experto Universitario en cribado, biología molecular y estabilización del cáncer torácico por la Universidad CEU Cardenal Herrera. Experto Universitario en diagnóstico y bases del tratamiento en oncología torácica por la Universidad CEU Cardenal Herrera. Colaboradora/ miembro del equipo de trabajo del proyecto de investigación en la Universidad de Granada. Autora de publicaciones y capítulos de libros relacionados con patología respiratoria. Autora de comunicaciones a congresos autonómicos y nacionales relacionados con patología respiratoria.

### **Pablo García Lovera**

Graduado en Medicina por la Universidad de Córdoba. Formación especializada en Neumología en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba. Miembro del Comité de tumores torácicos del Hospital de Jaén. Miembro del Comité de infecciones y política antibiótica del Hospital de Jaén. Máster de enfermedades pulmonares intersticiales difusas por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Máster propio en Neumología por la Universidad Tecnológica de las Islas Canarias. Experto en Ecografía torácica por el Instituto de Formación Continuada de la Universidad de Barcelona. Autor de numerosas comunicaciones a congresos nacionales y autonómicos.

### **Manuel Galan Gutierrez**

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Córdoba. Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Córdoba (Sobresaliente cumlaude). Especialista vía MIR en Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología. Actualmente desempeña su actividad profesional como Dermatólogo en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba (Jefe de Sección). Autor de múltiples capítulos de libro y publicaciones en revistas prestigiosas de Biomedicina, así como, numerosas comunicaciones nacionales e internacionales en congresos de dermatología y medicina familiar y comunitaria. Tutor clínico en el Plan Tutorial de Prácticas Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Córdoba. Profesor colaborador de la asignatura de dermatología en quinto de medicina de la universidad de Córdoba.

### **Alfonso Miranda Páez**

Licenciado en medicina y Cirugía por la Universidad de Málaga. Especialista en Alergología. Facultativo Especialista de Área de Alergología en Hospital Quirón salud-Málaga. Editor principal del Manual de Alergología de la sociedad Andaluza de Alergia e Inmunología clínica. Coautor de diversos libros: Tratado de Alergología de la Sociedad española de Alergia en Inmunología Clínica, Libro de Enfermedades Alérgicas de la Fundación Bilbao Vizcaya, Manual Práctico de Alergia Alimentaria, Mapa Aca-rológico de España, Manual Práctico de Alergia Himenópteros, y Alergologica 2005. Autor de más de 80 publicaciones en Revistas nacionales e Internacionales de Alergología. Presidente del Comité de Alergia a Himenópteros de la Sociedad española de Alergia e Inmunología Clínica de 1992 a 2003, y miembro en la actualidad. Presidente de la Sociedad Andaluza de Alergología-Alergosur (2005-2008). Profesor Asociado de Alergología de la Cátedra de Patología Médica de la universidad de Granada.

### **Antonio Letrán Camacho**

Doctor en Medicina. Especialista en Alergología. Actualmente desempeña su actividad profesional como alergólogo en el Hospital HLA Jerez Puerta del Sur (Coordinador de la unidad) y centro médico HLA La Salud (Cádiz). Autor publicaciones en revistas prestigiosas de Biomedicina, así como, numerosas comunicaciones nacionales e internacionales en congresos de alergología. Vocal de la junta directiva de Alergosur, responsable de redes sociales. Vocal de comunicación interna del comité de comunicación de SEAIC (Comcom). Secretario de la comisión de ejercicio libre SEAIC. Vocal de la junta directiva de la SEAIC.

### **Inmaculada Doña Diaz**

Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Málaga. Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad de Málaga (Sobresaliente cum laude). Especialista vía MIR en Alergología. Actualmente desempeña su actividad profesional como alergóloga en el Hospital Regional Universitario de Málaga. Autora de 136 publicaciones internacionales (índice H: 34), así como más de 300 comunicaciones en congresos nacionales e internacionales de alergología. Investigadora principal en 5 proyectos financiados en convocatorias competitivas nacionales y colaboradora en 16. Investigadora de la Red de Investigación Cooperativa Orientada a Enfermedades Inflammatorias (REI RD24/0007/24), del Instituto de Salud Carlos III. Coautora de una patente sobre compuestos de tipo pirazolona para el diagnóstico de alergias antibióticos betalactámicos. Tutora de residentes de alergología durante 2020-2023. Tutora clínica en la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga. Tutora del programa de recursos humanos para la investigación predoctoral del Instituto Carlos III. Dirección de 3 tesis doctorales en la Universidad de Málaga.

Miembro del comité de alergia medicamentos de la Sociedad Española de Alergología desde 2010, siendo secretaria durante 2018-2022, y portavoz desde 2025. Miembro del grupo de interés en Alergia a Medicamentos de la Academia Europea de Alergología desde 2010. Miembro del Comité de Ética de Investigación Provincial de Málaga durante 2020-2022. Editora de la sección "Drug Allergy" de la revista Current Treatment Options in Allergy durante 2020-2022.

### **Miguel Enrique Ortigosa Luque**

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada. Máster en Neurociencias y Dolor por la Universidad de Granada, Máster en Antropología Física y Forense. Especialista vía MIR en Psiquiatría y en Medicina Familiar y Comunitaria. Actualmente desempeña su actividad profesional como Psiquiatra en el Hospital Universitario de Jaén. Autor de capítulos de libros y publicaciones en revistas prestigiosas de Biomedicina, así como, numerosas comunicaciones nacionales e internacionales en congresos de Psiquiatría y Medicina de Familia. Jefe de Estudios y Presidente de la Comisión de Docencia desde octubre de 2023, Tutor clínico en el plan Tutorial de Prácticas Clínicas de la Universidad de Granada.



La alergología vive un momento de expansión: nuevas herramientas diagnósticas, terapias biológicas, avances en inmunoterapia y una comprensión cada vez más fina de los mecanismos que explican por qué cada paciente es distinto. Sin embargo, el reto sigue siendo el mismo: transformar la innovación en decisiones clínicas seguras, eficaces y, sobre todo, centradas en la persona.

**Horizontes en Alergología: innovación, clínica y persona** propone una mirada actual y práctica sobre las enfermedades alérgicas a lo largo de la vida. Con un enfoque integrador, esta obra recorre desde los fundamentos y la evaluación diagnóstica —incluida la alergia molecular y la medicina de precisión— hasta el abordaje terapéutico en consulta, el seguimiento y el manejo de situaciones complejas. Todo ello sin perder de vista lo esencial: la experiencia del paciente, la educación sanitaria, la adherencia y la toma de decisiones compartida.

Dirigido a especialistas, médicos en formación y profesionales sanitarios que atienden patología alérgica, este libro ofrece criterios claros, claves de interpretación y propuestas aplicables al día a día para optimizar la atención y mejorar la calidad de vida de quienes conviven con la alergia.

