

A large, detailed 3D ribbon diagram of an antibody molecule, showing its characteristic Y-shaped structure. The heavy chains are colored light blue, the light chains are white, and the variable regions are highlighted in red and green. The background is a dark purple gradient.

Guía
Rápida para residentes de
ALERGOLOGÍA

Tomás Chivato Pérez
Carlos Colás Sanz





GUÍA
RÁPIDA para residentes de
ALERGOLOGÍA

Coordinadores:

Tomás Chivato Pérez

Presidente de la SEAC

Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid

Carlos Colás Sanz

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Título original: Guía rápida para residentes de Alergología

© 2009, Luzán 5, S. A. de Ediciones

ISBN: 978-84-7989-559-4

Realizado por:

Luzán 5, S. A.
Pasaje de la Virgen de la Alegría, 14
28027 Madrid
<http://www.luzan5.es>



Depósito legal:

Imprime: Egraf, S. A.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias o las grabaciones en cualquier sistema de recuperación de almacenamiento de información, sin el permiso escrito de los titulares del *copyright*.

índice

| | |
|--|-----------|
| Prólogo | 7 |
| Causas de elevación de la inmunoglobulina E total | 9 |
| M. J. Goikoetxea Lapresa y J. M. de la Borbolla Morán | |
| Evaluación clínica de la eosinofilia | 16 |
| M. Rodríguez Martín y V. Medina Velasco | |
| Evaluación básica del sistema inmunitario | 28 |
| R. López Salgueiro | |
| Estudio alergológico <i>in vivo</i> | 37 |
| G. Hernández Santana y E. Rodríguez Plata | |
| Estudio alergológico <i>in vitro</i> | 47 |
| A. La Rotta Hernández y J. Kilimajer Astudillo | |
| Aeroalérgenos y medidas de control ambiental | 56 |
| M. I. Peña Arellano y D. F. David García | |
| Panalérgenos y reactividad cruzada | 63 |
| J. M. Gálvez Lozano y R. Mayorgas Costoya | |
| Rinoconjuntivitis alérgica | 69 |
| A. Burgos Montero, C. Segura Sánchez e I. Sánchez Ramos | |
| Rinitis y conjuntivitis no alérgicas. | |
| Otitis media serosa | 76 |
| A. Bueso Fernández y J. García Loria | |

| | |
|---|------------|
| Tos crónica o persistente | 84 |
| T. Macías Murelaga y A. Martínez Arcediano | |
| Asma bronquial: evaluación clínica y funcional. Otras herramientas de medición | 92 |
| R. Llusar Gay | |
| Asma de control difícil | 103 |
| D. P. Lindo Gutarra y W. L. Almanzar Abreu | |
| Asma ocupacional | 112 |
| S. Sánchez García y L. Manso Alonso | |
| Rinitis, conjuntivitis y asma infantil | 119 |
| M. Igartua Astibia | |
| Neumonitis por hipersensibilidad | 129 |
| E. Caballero Naranjo y P. Verdú López. | |
| Aspergilosis broncopulmonar alérgica y eosinofilias pulmonares | 135 |
| T. Garriga Baraut | |
| Prurito | 144 |
| I. Pérez Rangel | |
| Dermatitis atópica | 152 |
| S. Navarro Moreno | |
| Dermatitis alérgica por contacto | 161 |
| S. Díaz Angulo y G. Perdomo Gutiérrez | |
| Dermatitis crónica de manos y ocupacional | 172 |
| B. Navarro Gracia | |

| | |
|--|------------|
| Urticaria | 178 |
| M. Frías Jiménez | |
| Anafilaxia y angioedema | 186 |
| L. Ferrer Clavería y M. T. Sobrevia Elfau | |
| Alergia a medicamentos: reacciones inmediatas | 193 |
| E. Macías Iglesias y A. Ruiz San Francisco | |
| Alergia a fármacos: reacciones no inmediatas | 202 |
| F. Guijarro Sanroma y G. Requena Quesada | |
| Alergia a alimentos en la infancia | 210 |
| M. F. Martín-Muñoz | |
| Alergia a alimentos en el adulto | 220 |
| L. F. García Sifuentes y B. Núñez Acevedo | |
| Parásitos y alergia | 232 |
| M. A. Ortega Camarero y M. R. Ávila Castellano | |
| Alergia al látex | 241 |
| P. Sánchez López y E. Marchán Martín | |
| Mastocitosis y otras enfermedades alérgicas | 251 |
| E. Scorza Gutiérrez | |
| Alergia a veneno de himenópteros y otros insectos ... | 258 |
| G. Mencía Sánchez y M. C. Reig Mateu | |
| Urgencias en alergia: exacerbaciones de asma y rinoconjuntivitis y urticaria-angioedema | 268 |
| N. Blanca López y J. C. Jaramillo de León y M. J. Sánchez González | |

| | |
|---|------------|
| Inmunoterapia específica con alérgenos | 278 |
| I. García Núñez y A. M. Medina Fernández | |
| Situaciones especiales: gestación y senectud | 289 |
| A. Iparraguirre Castro | |
| Calidad de vida en las enfermedades alérgicas | 298 |
| J. González Cervera y D. Antolín Américo | |
| Farmacoterapia: antihistamínicos, antileucotrienos y antiinmunoglobulina E | 306 |
| C. Blanco Alberca | |
| Farmacoterapia: corticoides, broncodilatadores y anticolinérgicos y teofilinas | 315 |
| M. C. Costa Domínguez y M. Fernández Rodríguez | |
| Anticolinérgicos, cromonas y teofilinas en el tratamiento del asma bronquial | 323 |
| F. J. Sola Martínez y C. Vidal Albareda | |

prólogo

La oferta editorial para la actualización de los conocimientos de la especialidad de Alergología es muy variada, aunque se centra fundamentalmente en obras extensas que tratan con la conveniente minuciosidad los diversos aspectos de las enfermedades que cubre nuestra especialidad. No abundan, sin embargo, las publicaciones que ofrezcan la información de forma escueta y permitan una consulta rápida sobre los temas más comunes de la asistencia clínica diaria.

Esta *Guía Rápida para residentes de Alergología* intenta paliar dicha necesidad a través de un tratamiento conciso de los contenidos con una orientación práctica y útil para consultar aspectos de la actividad clínica cotidiana. El índice ha procurado abarcar la patología de mayor interés para nuestra especialidad, dando cabida a los diversos aspectos de las manifestaciones alérgicas en los distintos órganos y sistemas.

En esta obra los residentes de nuestra especialidad han jugado un papel esencial y estamos convencidos de que además de resultar de utilidad para su trabajo será consultada por todo el colectivo de especialistas.

En la redacción de los distintos capítulos se ha priorizado la síntesis de la información y el empleo de tablas, esquemas y algoritmos para facilitar la comprensión del contenido de forma rápida y completa. Para ello, los autores han realizado una intensa labor de sinopsis de los matices diagnósticos y terapéuticos de las patolo-

gías que se suelen atender en la consulta del alergólogo. La tarea de compilación de la información exige un gran esfuerzo, para que el producto sea útil, práctico y fácilmente comprensible. Estamos seguros de que los autores han logrado estos objetivos, por lo que queremos transmitirles nuestra más entusiasta felicitación y nuestro agradecimiento, por el magnífico trabajo que han realizado.

Por otra parte, queremos agradecer el trabajo de guía, estímulo y corrección constructiva realizado por los tutores de residentes de las Unidades Docentes acreditadas participantes en esta obra. La figura del tutor comienza a ser reconocida no sólo por los propios residentes y la Comisión Nacional de la Especialidad, también por las autoridades sanitarias a raíz de la publicación del correspondiente Real Decreto.

Además, también expresamos nuestro agradecimiento a Laboratorios FAES FARMA por su desinteresado patrocinio. Su respaldo al proyecto editorial, desde los orígenes y durante toda la ejecución de la obra, ha sido completamente indispensable para llevar a término este trabajo.

Finalmente, agradecemos también a Luzán 5 su soporte y orientación durante todo el proceso editorial. Es nuestro deseo que el libro resulte útil, práctico y se convierta en una auténtica guía rápida de consulta para todos los interesados en la Alergología.

Introduzcan la guía en el bolsillo de su bata y utilícenla, no les defraudará.

Tomás Chivato Pérez
Carlos Colás Sanz

CAUSAS DE ELEVACIÓN DE LA INMUNOGLOBULINA E TOTAL

**M.^a José Goikoetxea Lapresa,
Juan Mariano de la Borbolla Morán**

SUPERVISOR: Gabriel Gastaminza Lasarte

Departamento de Alergología e Inmunología Clínica
Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona

DEFINICIÓN Y FUNCIÓN

La inmunoglobulina E (IgE) es un anticuerpo monomérico que se encuentra en cantidades muy bajas en el suero, del orden de 0 a 500 ng/ml, cuando las cifras normales de la IgG son aproximadamente 10.000 veces mayores (entre 500 y 1.500 mg/dl). Su principal función es defensiva contra los parásitos aunque también es capaz de desencadenar reacciones de hipersensibilidad de tipo I al unirse a la superficie de mastocitos y basófilos (fig. 1)¹.

Los niveles de la IgE total generalmente se expresan en unidades internacionales (UI) por mililitro o en su equivalente (KU por litro). La equivalencia es: 1 UI/ml = 1 KU/l = 2,4 ng/ml). Las cifras de la IgE total en la población no muestran una distribución normal, por lo que ésta es asimétrica. Lo más frecuente es encontrar niveles bajos, aunque se pueden detectar valores muy elevados en casos aislados no relacionados con ninguna patología.

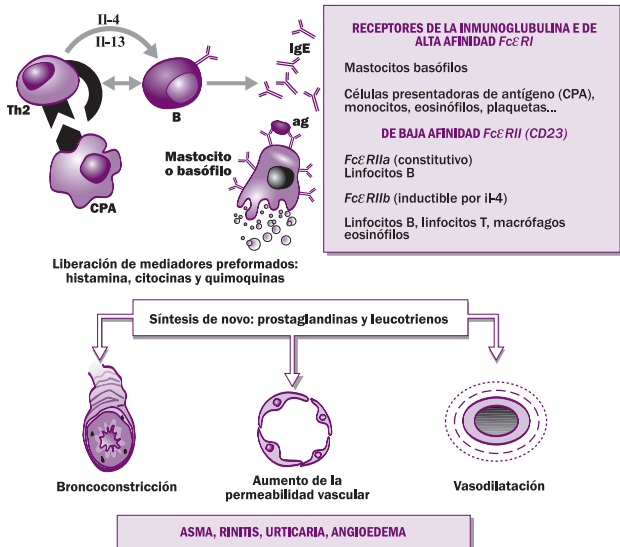


Figura 1. Fisiología de la inmunoglobulina E total.

DISMINUCIÓN DE LA INMUNOGLOBULINA E TOTAL

No se consideran patológicos los niveles marcadamente bajos de IgE total, ya que personas sanas pueden presentar cifras indetectables de esta inmunoglobulina. En pacientes con enfermedades en las que existe un predominio de respuesta Th1 (tabla I) se detectan cifras de IgE total más bajas que en población no atópica².

ELEVACIÓN DE LA INMUNOGLOBULINA E TOTAL

No existe una cifra de IgE definida como punto de corte a partir del cual los niveles se consideren patológicos. Las cifras de la IgE total son más elevadas en la condición atópica –aunque el indivi-

Tabla I. Patologías en las que se pueden encontrar niveles bajos de la inmunoglobulina E

- > Déficit selectivo de IgA
- > Ataxia-telangiectasia
- > Infección por el virus linfotrópico T humano 1 (HTLV-1)
- > Sarcoidosis
- > Cirrosis biliar primaria

duo esté asintomático— que en la población no atópica, pero existe un gran solapamiento entre estos dos grupos de individuos.

En la infancia los niveles de la IgE total varían con la edad³ (tabla II); en la población adulta no se han observado diferencias en cuanto a la edad ni al sexo (tabla III).

Títulos elevados de la IgE total se encuentran con frecuencia en infecciones por parásitos y en personas con fondo atópico o en las que sufren alguna enfermedad alérgica respiratoria (rinitis o asma), digestiva (alergia alimentaria, esofagitis eosinofílica) o cutánea (dermatitis atópica). Asimismo, la IgE total puede estar elevada en muchas otras enfermedades como patologías infecciosas, inflamatorias, neoplásicas o inmunodeficiencias, en la mayoría de

Tabla II. Niveles normales de inmunoglobulina E total en la población infantil

| Edad (años) | Media + 2 DE (kU/l) | Edad (años) | Media + 2 DE (kU/l) |
|-------------|---------------------|-------------|---------------------|
| < 1 | 21,5 | 9 | 95 |
| 1 | 31,5 | 10 | 93,7 |
| 2 | 39,4 | 11 | 99,5 |
| 3 | 51 | 12 | 98,2 |
| 4 | 58,2 | 13 | 92,7 |
| 5 | 64,8 | 14 | 94,8 |
| 6 | 74,3 | 15 | 107,3 |
| 7 | 78,6 | 16 | 97,6 |
| 8 | 80 | | |

Se muestran los niveles de IgE total máximos que presentaría un sujeto no atópico para cada grupo de edad, con una probabilidad del 95%⁴.

Tabla III. Porcentaje de población y no atópica

< 25 kU/l

> 100 kU/l

El 84% de los individuos NO son atópicos

El 78% de los individuos SI son atópicos

La casa comercial proveedora de un enzimo-inmunoanálisis para la determinación de la IgE total (Phadia, Suecia) establece el porcentaje de población atópica y no atópica para los puntos de corte correspondientes.

ellas como un epifenómeno sin trascendencia en la patogenia ni en el diagnóstico de la enfermedad (tabla IV)⁵. Sin embargo, el aumento de la IgE forma parte de los criterios diagnósticos en un grupo de enfermedades que son poco frecuentes: síndrome hiper-IgE, aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), enfermedad de Kimura y mieloma IgE. Además, en la elevación de la IgE total también pueden intervenir factores ambientales; así, las personas expuestas a tabaco, y sobre todo a alcohol, muestran unos niveles superiores de la IgE total^{2,4} (fig. 2 y tabla V).

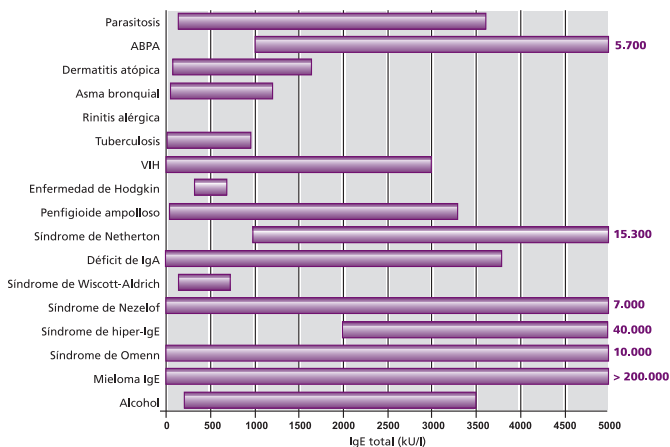


Figura 2. Rango de niveles séricos de inmunoglobulina E total en diversas patologías.

Tabla IV. Patologías y otras situaciones en las que se encuentran niveles elevados de la inmunoglobulina E total

Enfermedades alérgicas

Rinitis
Asma
Dermatitis atópica
Alergia alimentaria

Parasitosis

Anisakiasis
Anquilostomiasis
Ascariasis
Capilariasis
Equinococcosis
Esquistosomiasis
Fascioliasis
Filiarias
Larva migrans visceral
Malaria
Oncocercosis
Paragonimiasis
Strongiloidiasis
Toxocariasis (más frecuente en países desarrollados)
Triquinosis

Infecciones

Aspergilosis broncopulmonar alérgica
Candidiasis sistémica
Coccidioidomicosis
Lepra
Virus Epstein-Barr
Citomegalovirus
Virus hepatitis A y B
Virus de Inmunodeficiencia Humana
Tosferina
Sarampión
Virus Puumala (Fiebre hemorrágica)
Tuberculosis

Enfermedades inflamatorias

Enfermedad de Kawasaki

Poliarteritis nodosa infantil
Artritis reumatoide
Lupus eritematoso sistémico
Síndrome de Guillain-Barré
Penfigoide ampoloso
Enfermedad de Kimura
Síndrome de Churg Strauss
Eritema nodoso

Neoplasias

Enfermedad de Hodgkin
Mieloma IgE
Carcinoma bronquial

Inmunodeficiencias

Síndrome Wiskott-Aldrich
Síndrome hiper-IgE
Hipoplasia tímica o síndrome de DiGeorge
Inmunodeficiencia celular con inmunoglobulinas o síndrome de Nezelof
Déficit selectivo de IgA
Síndrome de Ommen
Síndrome de Netherton

Otras

Glomerulonefritis (especialmente cambios mínimos)
Nefritis intersticial inducida por drogas
Transplante de médula ósea
Fibrosis quística
Quemaduras
Anemia de Fanconi
Hemosiderosis pulmonar primaria
Tabaquismo
Alcoholismo
Malnutrición

Tabla V. Características y pruebas a solicitar en patologías con la inmunoglobulina E total elevada

| Patología | Rangos clínicos distintivos | Pruebas diagnósticas a solicitar |
|--------------------------------------|---|---|
| IgEt > 1.000 kU/l | | |
| Aspergilosis broncopulmonar alérgica | Asma bronquial | <i>Prick test Aspergillus</i> , hemograma, tomografía computarizada (TC) torácica y/o radiografía de tórax, precipitinas, IgE e IgG específica <i>Aspergillus</i> , espirometría con prueba de broncoprovocación. |
| Enfermedad de Kimura | Linfadenopatías cervicales unilaterales no dolorosas o nódulos subcutáneos en cabeza-cuello. | Biopsia de nódulo, hemograma, pruebas de función renal y anormales y sedimento |
| Dermatitis atópica | Ecema | IgE específica, <i>prick test</i> , hemograma, pruebas epicutáneas |
| Parasitosis | Diversas dependiendo del tipo parásito | Coproparasitario, serologías (<i>Ascaris</i> , <i>fasciolosis</i> , <i>larva migrans</i> , <i>Anisakis</i> ...), hemograma, IgE específica |
| S. de Churg-Strauss | Asma bronquial, mononeuropatía o polineuropatía, afectación de senos paranasales, infiltrados transitorios pulmonares | Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) hemograma, espirometría con prueba broncodilatadora, biopsia de órgano afecto, electromiograma, TC de senos paranasales y torácica. |
| Alcoholismo | Anamnesis y exploración clínica | Pruebas de función hepática, hemograma, tiempos de coagulación, proteínas totales, albúmina |
| IgEt > 5.000 kU/l | | |
| Síndrome hiper-IgE | Ecema, alteraciones del sistema nervioso central, facies característica y lengua escrotal, neumonías, abscesos cutáneos, fracturas espontáneas, retraso en dentición. | Hemograma, inmunoglobulinas, subclases de IgG, <i>prick test</i> , ortopantomografía, cultivos de abscesos o esputo, radiografía de tórax, IgE específica frente Ag. de <i>Staphylococcus aureus</i> |
| Síndrome de Netherton | Ictiosis, "cabellos en bambú" y diátesis atópica | Biopsia cutánea, examen microscópico de pelo, estudio genético |
| Síndrome de Nezelof | Infecciones de repetición por virus hongos y bacterias, sintomatología similar a síndrome de DiGeorge | Inmunoglobulinas y subclases, hemograma, recuento poblaciones linfocitarias |

| | | |
|-------------------|---|--|
| Síndrome de Omenn | Infecciones de repetición por virus, hongos y bacterias, paquidermatitis, linfadenopatías | Inmunoglobulinas, hemograma, recuento poblaciones linfocitarias, test de activación linfocitaria, estudio genético |
| Mieloma IgE | Astenia, dolor óseo | Hemograma, electroforesis de proteínas, biopsia de médula ósea, proteinuria Bence-Jones |

Bibliografía

1. Gould HJ, Sutton BJ. IgE in allergy and asthma today. *Nat Rev Immunol.* 2008; 8: 205-17.
2. Vidal C, González Quintela A, Gude F. Evaluación de la elevación de la IgE. En: Peláez A, Dávila JJ, editores. *Tratado de Alergología.* 1.ª ed. Madrid: Ergon; 2007. p. 81-94.
3. Dodig S, Richter D, Benko B, Zivcić J, Raos M, Nogalo B, Cepelak I, Dodig M. Cut-off values for total serum immunoglobulin E between non-atopic and atopic children in north-west Croatia. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* 2006; 44: 639-47.
4. Ownby DR. Clinical significance of Immunoglobulin E. En: Adkinson FN, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER. *Middleton's Allergy: Principles & Practice.* Philadelphia, Pennsylvania: Mosby; 1998. p. 1087-103.
5. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson L, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* New York: McGraw-Hill; 2001.

EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA EOSINOFILIA

Víctor Medina Velasco, María Rodríguez Martín

SUPERVISOR: Francisco Javier Hernández Arbeiza

Sección de Alergología

Hospital Virgen de la Montaña (Complejo Hospitalario). Cáceres

EOSINÓFILO

El eosinófilo, aunque tiene preferencia por los tejidos (los eosinófilos en sangre periférica representan el 1% de los titulares), es una célula presente en la médula ósea y en la sangre periférica. Su vida media en circulación es de 18 horas, mientras que su presencia en tejidos (pulmón, órganos del tracto digestivo excepto esófago, tracto genital femenino y glándula mamaria) oscila entre 12 y 14 días. Diversas citocinas regulan su producción en la médula ósea (interleucina-2 [IL-2], IL-5 y factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos [GM-CSF]), su migración (eotaxinas 1 y 2) y su permanencia tisular (IL-3 e IL-5)^{1,2}.

Presenta un núcleo bilobulado con gránulos citoplasmáticos anaranjados que contienen mediadores de daño tisular: proteína mayor básica (PMB), proteína catiónica del eosinófilo (ECP), neurotoxina derivada del eosinófilo (EDN) y peroxidasa del eosinófilo (EPO)^{3,4}.

EOSINOFILIA

La eosinofilia se define como la presencia en sangre periférica de un número superior a 600 eosinófilos/mm³ y, en función de la mayor o menor presencia de eosinófilos, se clasifica en leve (600-1.500/mm³), moderada (1.500-5.000/mm³) y grave (> 5.000/mm³)³. No se considera eosinofilia el aumento porcentual de eosinófilos⁵.

Esta cifra debe correlacionarse con los datos clínicos, pues varía en situaciones fisiológicas (variación circadiana, incremento nocturno del 40%, edad, sexo, embarazo, estrés...), patológicas (infecciones agudas no helmínticas) y uso de fármacos (adrenalina, β-bloqueantes o corticoides)⁵.

TRASTORNOS EOSINOFÍLICOS

Dependiendo de su origen, los trastornos eosinofílicos pueden ser:

- Intrínsecos: debidos a una expansión clonal de eosinófilos secundaria a una mutación en una célula pluripotencial.
- Extrínsecos: provocados por un incremento en la diferenciación o en la supervivencia de los eosinófilos^{2,6}.

VALORACIÓN DE LA EOSINOFILIA

Además de una historia clínica detallada del paciente (que debe incluir viajes, alimentación habitual y uso de fármacos prescritos o automedicados), la valoración de la eosinofilia precisa una exploración física completa. Asimismo, pueden ser necesarias otras pruebas complementarias, como hemograma y estudio bioquímico (hepático, renal y muscular), radiografía (Rx) de tórax, sistemático y sedimento urinario, estudio coproparasitario (tres muestras) y, en caso de sospecha, serología del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)⁵. Estas pruebas permiten realizar un diagnóstico etiológico o sugerirán estudios ulteriores (fig. 1).

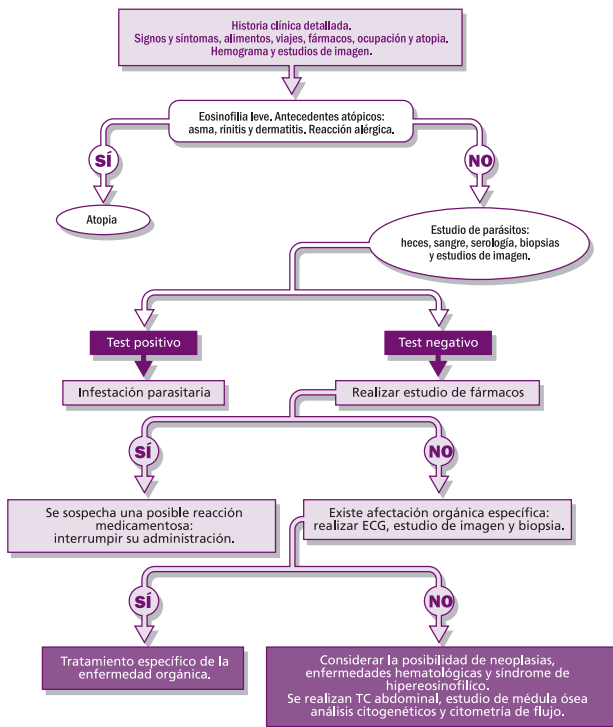


Figura 1. Algoritmo diagnóstico en evaluación de eosinofilia.

ECG, electrocardiograma; TC, tomografía computarizada.

CAUSAS DE EOSINOFILIA (TABLA I)

Enfermedades alérgicas

- Enfermedades alérgicas de vías respiratorias superiores:
 - Rinoconjuntivitis alérgicas: la eosinofilia nasal es útil en el diagnóstico diferencial con rinitis vasomotoras y víricas.

Tabla I. Causas de eosinofilia

Enfermedades alérgicas

Rinitis y conjuntivitis
Poliposis nasal
Síndrome de rinitis no alérgica asociada a eosinofilia
Asma bronquial
Bronquitis eosinofílica
Dermatitis atópica
Urticaria y angioedema
Alergia alimentaria
Alergia a fármacos
Enfermedad del suero

Enfermedades reumatológicas

Síndrome de Churg-Strauss
Síndrome de eosinofilia-mialgia
Síndrome del aceite tóxico
Sinovitis eosinofílica idiopática
Conectivopatías

Eosinofilias pulmonares

Eosinofilias inducidas por fármacos
Síndrome de Löeffler
Aspergilosis broncopulmonar alérgica
Neumonía eosinofílica aguda
Neumonía eosinofílica crónica
Sarcoidosis
Histiocitosis X

Enfermedades dermatológicas

Dermatitis atópica
Síndrome de Gleich
Paniculitis eosinofílica
Síndrome de Shulman
Foliculitis eosinofílica pustular
Síndrome de Wells
Hiperplasia angiolinfoide
Síndrome de Kimura

Enfermedades gastrointestinales

Gastroenteritis eosinofílica

Síndrome de Heiner
Anisakiasis gastroalérgica
Enterocolitis eosinofílica por fármacos
Granuloma eosinofílico digestivo
Parasitaciones intestinales

Enfermedades infecciosas

Infestaciones por parásitos
Hongos (aspergilosis, coccidiomicosis)
Retrovirus (VIH)
Pneumocystis carinii
Tuberculosis

Trastornos tumorales

Tumores sólidos
Síndromes paraneoplásicos
Linfomas (Hodgkin y no Hodgkin)
Leucemia de eosinófilos
Micosis fungoide
Trastornos mieloproliferativos
Mastocitosis

Fármacos

Enfermedades idiopáticas

Síndrome hipereosinofílico

Enfermedades renourológicas

Insuficiencia renal crónica
Cistitis eosinofílica

Enfermedades inmunológicas

Síndrome hiper-IgE (Síndrome de Job)
Síndrome de Ommen
Síndrome de Wiskott-Aldrich
Rechazo de trasplante

Enfermedades endocrinas

Hipoadrenalismo

- Poliposis nasal: el 80-90% de las poliposis nasales bilaterales presentan infiltrado eosinofílico.
- Síndrome de rinitis no alérgica asociada a eosinofilia (NARES): se observa eosinofilia nasal y tendencia a desarrollar poliposis nasal. No se objetiva sensibilización alérgica y es rara la asociación a hiperreactividad bronquial o intolerancia a salicilatos⁷.
- Enfermedades alérgicas de vías respiratorias inferiores:
 - Asma bronquial: se asocia a eosinofilia periférica y en esputo (también en asma bronquial no alérgica). Puede ser útil en el diagnóstico diferencial de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)^{7,8}.
 - Bronquitis eosinofílica: cursa con tos no productiva y eosinofilia en esputo, sin asociar obstrucción al flujo aéreo ni hiperreactividad bronquial. Responde al tratamiento con corticoides inhalados⁷.
- Enfermedades alérgicas cutáneas:
 - Dermatitis atópica: se observa migración de eosinófilos a la piel entre 2 y 6 horas después del contacto con el alérgeno. A las 24 horas muestra infiltrado eosinofílico y activación celular.
 - Urticaria y angioedema: en la urticaria alérgica los eosinófilos tienen un papel esencial. En la urticaria por presión se observa infiltrado inflamatorio eosinofílico⁷.

Enfermedades reumatológicas

- Síndrome de Churg-Strauss o angeítis granulomatosa alérgica: se caracteriza por asma bronquial, eosinofilia periférica, mononeuritis y/o polineuritis, infiltrados pulmonares transitorios, alteración de senos paranasales y biopsia compatible (American College of Rheumatology). Cursa en tres fases:
 - Prodrómica: con rinitis y asma bronquial alérgicos acompañados de poliposis y sinusitis.

- Eosinofílica: con eosinofilia periférica e infiltración tisular eosinofílica.
- Vasculítica: desde malestar general a compromiso orgánico específico (principalmente corazón, sistema nervioso periférico, piel, riñón y pulmón). Histológicamente, aparece vasculitis necrotizante de pequeños vasos con granulomas necrotizantes extravasculares⁷.
- Síndrome de eosinofilia-mialgia: atribuido a la ingestión de suplementos dietéticos que contenían L-triptófano (Estados Unidos, 1989).
- Síndrome del aceite tóxico: causado por el consumo de aceite de colza contaminado con anilina desnaturalizada (España, 1981). Son enfermedades crónicas y multisistémicas asociadas a eosinofilia⁹.
- Conectivopatías: artritis reumatoide secundaria a la administración de fármacos (la que más frecuentemente se asocia a eosinofilia), esclerodermia, polidermatomiositis, sinovitis eosinofílica idiopática, lupus eritematoso sistémico y síndrome de Sjögren¹⁰.

Eosinofalias pulmonares

- Eosinofalias inducidas por fármacos: gran número de fármacos pueden ser causantes de eosinofalias pulmonares; por su frecuencia, destaca la nitrofurantoína¹¹.
- Eosinofalias inducidas por parásitos: frecuentemente son helmintos, destacando *Ascaris lumbricoides*, *Strongiloides stercoraris* y *Toxacara*, que producen síndrome de Löeffler (infiltrados pulmonares acompañados de eosinofilia periférica). La neumonía tropical eosinofílica está causada por microfilarias¹¹.
- Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA): cursa con asma, infiltrados pulmonares y eosinofilia periférica. Los criterios diagnósticos incluyen bronquiectasias centrales, anticuerpos de las inmunoglobulinas G y E (Ig) frente a *Aspergillus* e IgE muy elevada¹¹.

- Neumonía eosinofílica aguda: presenta disnea, fiebre de inicio brusco y distrés respiratorio con hipoxemia severa e infiltrados pulmonares alveolointersticiales difusos bilaterales. Al inicio presenta leucocitosis y posteriormente eosinofilia. Responde bien al tratamiento con corticoides¹¹.
- Neumonía eosinofílica crónica: patología rara que afecta más a mujeres. Cursa con fiebre prolongada, tos no productiva, disnea de esfuerzo, sudoración nocturna y pérdida de peso. Radiológicamente, destacan infiltrados pulmonares periféricos persistentes. La ausencia de eosinofilia no excluye el diagnóstico. Responde al tratamiento con corticoides¹¹.
- Sarcoidosis: enfermedad crónica multisistémica que presenta granulomas epitelioides no caseificantes (lesión histológica típica). Se acompaña de anemia, linfopenia, eosinofilia, trombocitopenia, hipergammaglobulinemia, aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG), hipercalcemia e hipercalcuria y alteraciones específicas de órganos afectados (pulmón > 90%). El aumento de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) indica actividad. La Rx de tórax muestra un patrón intersticial reticulonodular y/o adenopatías hiliares bilaterales.
- Histiocitosis X: presenta inflamación de las vías respiratorias inferiores y vasculitis de pequeños vasos pulmonares, lo que produce fibrosis. Cursa con dolor óseo, tos, fiebre, malestar general, poliuria, polidipsia, erupción cutánea, disnea y pérdida de peso. Pueden aparecer tumores, principalmente óseos. El tratamiento se realiza con corticoides^{12,13}.

Enfermedades dermatológicas

Diversas enfermedades dermatológicas cursan con eosinofilia, fundamentalmente la dermatitis atópica. Otras entidades poco frecuentes son:

- Síndrome de Gleich (angioedema episódico con eosinofilia): brotes de angioedema con urticaria, aumento de peso, fie-

bre y aumento de la IgM. Los niveles de eosinofilia en sangre son paralelos a la clínica.

- **Paniculitis eosinofílica:** importante infiltración eosinofílica en el tejido graso subcutáneo que puede llegar a presentar lesiones de tipo nodular o vesículas.
- **Síndrome de Shulman (fascitis eosinofílica):** eritema agudo, edema en extremidades y eosinofilia; habitualmente, se presenta después de realizar ejercicio físico.
- **Foliculitis eosinofílica pustular:** generalmente aparece en pacientes infectados por el VIH, pacientes transplantados o inmunodeprimidos.
- **Síndrome de Wells (celulitis eosinofílica):** lesiones recurrentes en extremidades y eosinofilia sanguínea; una celulitis bacteriana que no responde al tratamiento antibiótico debe hacernos sospechar.
- **Hiperplasia angiolinfoide:** masas subcutáneas pequeñas y superficiales.
- **Síndrome de Kimura:** presenta grandes masas subcutáneas en cabeza y cuello; afecta principalmente a varones de origen asiático⁹.

Patología gastrointestinal

- **Gastroenteritis eosinofílica:** cursa con dolor abdominal, vómitos, diarrea, eosinofilia periférica e infiltrado eosinofílico en pared intestinal. Se asocia con antecedentes de atopia (en el 50% de los casos) y se postula un posible mecanismo de hipersensibilidad. El tratamiento se realiza con corticoides¹⁰.
- **Síndrome de Heiner:** asocia rinitis, infiltrados pulmonares recurrentes, hemosiderosis pulmonar, hemorragias digestivas, anemia y eosinofilia con aumento de la IgE frente a proteínas de la leche de vaca¹⁰.
- **Anisakiasis gastroalérgica:** suele producir un infiltrado inflamatorio eosinofílico de la mucosa gástrica o intestinal y un aumento transitorio de la ECP⁷.

- Miscelánea: enterocolitis eosinofílica por fármacos, granuloma eosinofílico digestivo y parasitaciones intestinales.

Enfermedades infecciosas

Las infestaciones por parásitos presentan eosinofilia; en nuestro medio son frecuentes las provocadas por *Ascaris lumbricoides*, *Echinococcus granulosus* (hidatidosis) y, en menor frecuencia, *Strongyloides stercoralis*, *Toxocara canis* y *Anchilostoma duodenale*¹¹. El tratamiento se realiza con antihelmínticos (mebendazol). Las infecciones víricas y bacterianas generalmente cursan con eosinopenia.

Trastornos tumorales

- Neoplasias primarias o metastásicas: tumores broncogénicos, carcinoma ovárico, de nasofaringe, de estómago y de útero.
- Neoplasias hematológicas: destacan los linfomas de Hodgkin⁷. La leucemia eosinofílica, entidad poco frecuente, cursa con eosinofilia intensa, con más del 10% de blastos en médula ósea¹¹.

Fármacos

Los fármacos más frecuentemente asociados a eosinofilia periférica son la nitrofurantoína, la minociclina, el metrotexato, las sales de oro y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (tabla II).

La afectación más frecuente es la pulmonar. No existe asociación con la dosis recibida o duración del tratamiento. Parece ser una reacción de hipersensibilidad de tipo III o IV. El pronóstico es favorable tras la interrupción del fármaco. El metrotexato se ha asociado a neumonía aguda con infiltrados pulmonares y eosinofilia en el lavado broncoalveolar (LBA). Los antileucotrienos han puesto de manifiesto casos de síndrome de Churg-Strauss enmascarado por el uso de glucocorticoides¹⁰.

Tabla II. Fármacos relacionados con eosinofilia

Fármacos empleados en infecciones

Penicilinas, cefalosporinas
Glucopéptidos (vancomicina)
Sulfamidas (cotrimoxazol)
Tetraciclinas (minociclina)
Quinolonas (ciprofloxacino y norfloxacino)
Antituberculosos (rifampicina y etambutol)
Nitrofurantoina
Didanosina
Pentamidina (inhalaada)
Dapsona
Antimaláricos (pirimetamina/sulfadoxina, excepcionalmente cloroquina)

Fármacos empleados en enfermedades cardiovasculares

Inhibidores de la ECA
Espironolactona
Diltiazem
Quinidina
 α -metildopa
Mexiletina

Fármacos empleados en enfermedades neurológicas/psiquiátricas

Antipsicóticos (clorpromacina, olanzapina, clozapina)
Antidepresivos (imipramina, desimipramina, trazodona, triptófano, venlafaxina)
Benzodiacepinas (triazolam)
Anticonvulsivantes (difenilhidantoína,

carbameceptina, fenobarbital, valproato, etosuximida)
Miorrelajantes (dantroleno)

Fármacos antiinflamatorios y antirreumáticos

AINE
Sales de oro
Metotrexato

Fármacos empleados en enfermedades digestivas

Antagonistas H₂ (ranitidina, cimetidina)
Inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol)
Aminosalicilatos (sulfasalacina, mesalacina)

Fármacos empleados en enfermedades neoplásicas

Múltiples (bleomicina, procarbina, fludarabina, tamoxifen, paclitaxel, IL-3, IL-2, GM-CSF, bicalutamida)

Otros

Hipoglucemiantes (clorpropamida, tolbutamida)
Anticoagulantes (warfarina, heparina sódica, enoxaparina)
Hipolipemiantes (colestiramina)
Hipouricemiantes (alopurinol)
Anestésicos (halotano)
Contrastes radiológicos
Aceite adulterado
Cocaína, heroína

AINE, antiinflamatorios no esteroides; ECA, enzima convertidora de angiotensina; GM-CSF, factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos; IL, interleucina.

Enfermedades idiopáticas

El síndrome hiperesinofílico idiopático (SHI) es un conjunto heterogéneo de trastornos definidos por eosinofilia superior a

1.500 eosinófilos/mm³, persistente (más de 6 meses), con evidencia de afectación orgánica y exclusión de otras causas⁵. La clínica y el pronóstico son variables.

- Órganos lesionados:
 - Corazón: afectación endomiocárdica con trombos cavitarios, miocardiopatía restrictiva y lesión valvular.
 - Sistema nervioso: procesos isquémicos, encefalopatía difusa o neuropatía periférica.
 - Pulmón: tos persistente asociada o no a infiltrados pulmonares, sin asma.
 - Piel: urticaria, angioedema y pápulas eritematosas pruriginosas o nódulos.
 - Bazo: esplenomegalia⁵.
- Variantes del SHI:
 - Variante mieloproliferativa: más agresiva, de predominio en hombres, simulando una leucemia mieloide crónica. Presenta anemia, trombocitopenia, vitamina B12 sérica elevada y complicaciones cardíacas (fibrosis miocárdica).
 - Variante linfocítica: más frecuente en mujeres. Supone un trastorno eosinofílico extrínseco. Presentan manifestaciones cutáneas y antecedentes de atopia, la fibrosis miocárdica es rara⁷.
- Pruebas complementarias: además de la obligada eosinofilia, puede hallarse neutrofilia, basofilia, anemia y trombocitosis, así como leucocitosis superior a 90.000/mm³, que asocia peor pronóstico; IgE elevada (en el 40% de los casos), con mejor pronóstico y respuesta a corticoides; anticuerpos antinucleares, crioglobulinas y anticuerpos antineutrófilos citoplasmáticos perinucleares (p-ANCA) negativos; factor reumatoide y complemento normales⁷; y electrocardiograma (ECG), ecocardiograma, pruebas de función pulmonar y biopsias. Otras pruebas que pueden realizarse son biopsia de médula, tomografía computarizada (TC) torácica y abdominopélvica y test moleculares, empleados en la identificación de subtipos de SHI¹⁴.

- Tratamiento: corticoides e hidroxurea. Si presenta resistencia, puede aplicarse busulfán, vincristina, clorambucilo o interferón- α , e imatinib mesilato, solo o con corticoides en portadores de la mutación FIP1L1 y PDGFR α ⁷.

Bibliografía

1. Kenneth L, Sims MD. Peripheral eosinophilia and diagnosis of hypereosinophilic syndrome. *Labmedicine*. 2006; 37: 440-2.
2. Simon D, Simon HU. Eosinophilic disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119: 1291-300.
3. Tefferi A. Blood eosinophilia: a new paradigm in disease classification, diagnosis, and treatment. *Mayo Clinic Proc*. 2005; 80: 75-83.
4. Cottin V, Cordier JF. Eosinophilic pneumonias. *Allergy*. 2005; 60: 841-57.
5. Pérez-Arellano JL, Pardo J, Hernández-Cabrera M, Carranza C, Ángel-Moreno A, Muro A. Manejo práctico de una eosinofilia. *An Med Interna*. 2004; 21: 244-52.
6. Igea JM. Diccionario inglés-español de alergología e inmunología clínica. Madrid: Just in Time; 2008. p. 73.
7. Domínguez J, Reig I, Martínez JC, Domínguez C. Evaluación de una eosinofilia. Síndrome eosinofílico y eosinofilia pulmonares. En: Peláez A, Dávila IJ, editores. *Tratado de Alergología*. 1.^ª ed. Madrid: Ergon; 2007. p. 95-111.
8. Weller PF. Approach to the patient with eosinophilia. En: UpToDate, Rose BD, editor, UpToDate, Waltham MA, 2008.
9. Weller PF. Diseases with eosinophilic involvement of specific organs. En: UpToDate, Rose BD, editor, UpToDate, Waltham MA, 2008.
10. López JL, Carrasquer C. Evaluación de una eosinofilia. En: Brasó JV, Jorro G. *Manual de alergia clínica*. Barcelona: Masson; 2003. p. 449-57.
11. Olalde S, Fiandor AM. Eosinofilia. En: Pelta R, Rubio M, editores. *Diagnóstico diferencial en alergología e inmunología clínica*. Madrid: Drug Farma; 2001. p. 371-6.
12. Ladisch S. Histiocytosis Syndromes of Childhood. En: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editores. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18.^ª ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2007; 507: 2159-62.
13. Raghu G. Interstitial Lung Disease. En: Goldman L, Ausiello D, editores. *Cecil Textbook of Medicine*. 23.^ª ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2007; 92: 955-8.
14. Klion AD, Weller PF. Hypereosinophilic syndromes. En: UpToDate, Rose, BD, editor, UpToDate, Waltham, MA, 2008.

EVALUACIÓN BÁSICA DEL SISTEMA INMUNITARIO

Ramón López Salgueiro

SUPERVISOR: Ángel Campos Andreu

Servicio de Alergología
Hospital La Fe. Valencia

INTRODUCCIÓN

La Inmunología es la ciencia encargada del estudio y de la descripción del sistema de defensa humano diseñado para la protección frente a sustancias químicas, microorganismos y células tumorales y, en esencia, preservar lo propio y destruir o neutralizar lo extraño y/o ajeno¹.

Este sistema de defensa (sistema inmunitario) se compone de:

- Órganos linfoides: son concreciones localizadas de tejido linfoide donde se produce la maduración y diferenciación de los linfocitos. Se clasifican en:
 - Primarios (maduración independiente de antígeno): médula ósea y timo.
 - Secundarios (maduración dependiente de antígeno): bazo, ganglios linfáticos y sistema linfoide asociado a mucosas.
- Elementos celulares:
 - Células fagocíticas: células dendríticas, monocitos (macrófagos), granulocitos (neutrófilos), linfocitos T, linfocitos B, células *natural killer* (NK).

- Elementos moleculares:
 - Complejos receptores de membrana-sistema de transducción intracelular de señales.
 - Citocinas: interleucinas, factores de crecimiento hematopoyético, interferones, factor de necrosis tumoral (TNF), factor de transformación de crecimiento β (TGF- β), quimiocinas.
 - Moléculas de adhesión: selectinas, integrinas, superfamilia de inmunoglobulinas (Ig), mucinas.
 - Inmunoglobulinas: IgA, IgG y subtipos, IgM, IgE, IgD.

MÉTODOS DE EVALUACIÓN BÁSICA DEL SISTEMA INMUNITARIO

Existen una serie de pruebas complementarias y estudios de laboratorio que permiten evaluar, cuantitativa y funcionalmente, la actividad del sistema inmunitario. La realización de estas pruebas está indicada en el diagnóstico, seguimiento terapéutico y/o pronóstico de²:

- Inmunodeficiencias congénitas y adquiridas.
- Reconstitución inmunitaria después de trasplante de médula ósea o de otros órganos linfoides.
- Inmunosupresión inducida por fármacos o radioterapia.
- Trastornos autoinmunitarios.
- Evaluación de inmunización.
- Investigación.

Hemograma con recuento y fórmula leucocitaria, proteinograma y extensión de sangre periférica

Es el primer paso en la evaluación del sistema inmunitario, con el cual obtenemos la siguiente información:

- Hemograma con recuento: número total de leucocitos en sangre periférica.

- **Fórmula leucocitaria:** número total y porcentaje de subpoblaciones leucocitarias³:
 - Neutropenia: < 2.000 neutrófilos/ μ l (mayor riesgo de infección bacteriana con recuento < 1.000 neutrófilos/ μ l).
 - Linfopenia: < 1.500 linfocitos/ μ l en adultos y < 2.500 linfocitos/ μ l en niños menores de 2 años.
- **Proteinograma:** nos aporta información en caso de hipogammaglobulinemia o de presencia de paraproteínas.
- **Extensión de sangre periférica:** evalúa la morfología y contenido de neutrófilos.

Técnicas para el estudio de linfocitos T e inmunidad celular

Estudio básico

- **Cuantificación de linfocitos T y subpoblaciones linfocitarias:** se realiza mediante la citometría de flujo, para la cual se utilizan anticuerpos monoclonales específicos, marcados con fluorocromos (isotiocianato de fluoresceína, phycoeritrina), dirigidos hacia antígenos de la superficie celular linfocitaria. Los marcadores requeridos con mayor frecuencia son: marcadores pan-T (CD3 o CD2), CD4 y CD8. Los resultados obtenidos se pueden mostrar como porcentaje o valores absolutos, teniendo en cuenta que:

$$\text{linfocitos T (75\%)} + \text{linfocitos B (12,5\%)} + \text{células NK (12,5\%)} = 100\%$$

Los datos obtenidos deben ser interpretados en el contexto de controles apropiados, ya que los fenotipos linfocitarios varían en función de la edad, raza y del sexo⁴. Los valores normales son⁵:

- CD4: 500-900/ μ l.
- CD8: 220-580/ μ l.
- CD4/CD8: > 1,8.

- Pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada: evalúan la capacidad de los linfocitos T de iniciar una reacción inflamatoria tras la inoculación intradérmica de un antígeno de recuerdo que provoca una respuesta de liberación de citocinas por linfocitos T de memoria.

Para esto se utiliza un panel de antígenos frecuentes (a los que la mayoría de la población se encuentra sensibilizada): tuberculina, estreptocinasa, estreptodornasa, candidina, tricofitina, toxoide tetánico y antígenos de parotiditis (Multitest). La lectura de la reacción cutánea debe hacerse a las 48 y a las 72 horas.

El resultado se interpretará como⁶:

- Anergia: cuando no hay respuesta a ningún antígeno.
- Anergia parcial: si sólo uno de los antígenos muestra una respuesta óptima.
- Inmunidad conservada: si al menos dos antígenos muestran una respuesta óptima.

Estudios avanzados

Se realizan en caso de ser necesarias pruebas más específicas para la confirmación diagnóstica. Entre los estudios avanzados, se encuentran los siguientes:

- Estudios *in vitro* de proliferación linfocitaria (equivalente *in vitro* de las pruebas de sensibilidad tardía).
- Pruebas de citotoxicidad: la citotoxicidad puede ser restringida por complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), no restringida por CMH y mediada por células dependientes de anticuerpos (ADCC).
- Valoración de la activación de linfocitos T:
 - Producción de citocinas tras estímulo.
 - Respuesta funcional a citocinas.
 - Estudio de señales intracelulares de transducción.

- Análisis moleculares y enzimáticos para defectos específicos (por ejemplo, adenosín desaminasa [ADA], polinucleótido fosforilasa [PNP], α -fetoproteína [AFP]).

Técnicas para el estudio de linfocitos B e inmunidad humoral

Estudio básico

- Cuantificación de linfocitos B: al igual que la determinación de linfocitos T, se realiza por citometría de flujo, con anticuerpos monoclonales dirigidos hacia los marcadores de membrana CD19 o CD20. Sus valores normales oscilan entre 70 y 210/ μ l.
- Cuantificación de Ig: constituye el método de primera línea en la evaluación funcional de los linfocitos B. Se lleva a cabo mediante inmunodifusión radial o índice de nefelometría, excepto para IgE e IgD, que suelen medirse por radioinmunoensayo o por la técnica inmunoenzimática ELISA (*Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay*).

Los datos obtenidos han de ser interpretados en función de controles según la edad. Es importante recordar que los rangos de referencia presentan un intervalo de confianza del 95%, razón por la cual, para considerar un déficit de una determinada Ig, sus niveles séricos deben ser inferiores a dos desviaciones estándar. La mayoría de los autores consideran indicativas cifras de⁶: IgG < 400 mg/dl, IgA < 5 mg/dl, IgM < 10% de la media normal para la edad.

- Cuantificación de isohemaglutininas: las isohemaglutininas son anticuerpos IgM dirigidos contra antígenos polisacáridos microbianos de presencia natural que presentan reactividad cruzada con los antígenos de los grupos sanguíneos A y B. A los 3 años de edad el 98% de la población debe tener títulos de isohemaglutininas de, al menos, 1/16 (los individuos con grupo sanguíneo AB no poseen estos anticuerpos).

- Niveles séricos de anticuerpos: aportan información sobre la funcionalidad de los linfocitos B. Se realiza la medición de anticuerpos universalmente prevalentes (antiestreptolisinas, difteria, tétanos y rubéola).

Estudios avanzados

En caso de ser necesarias pruebas más específicas para la confirmación diagnóstica, se procede a la realización de los siguientes estudios:

- Cuantificación de subclases de IgG.
- Respuesta de anticuerpos frente a inmunización activa con antígenos proteicos (tétanos, difteria) y polisacáridos (neumococo).
- Niveles de IgA secretora.
- Análisis moleculares por defectos específicos (por ejemplo ZAP-70).
- Estudio del catabolismo de las Ig.
- Estudios *in vitro*: de proliferación de células B y de síntesis de IgG.

Técnicas para el estudio de células NK

- Cuantificación de células NK: se realiza por la técnica de la citometría de flujo con anticuerpos monoclonales dirigidos contra los marcadores CD16, CD56 y CD57.
- Pruebas de citotoxicidad: citolisis medida por Cr51: mide la actividad de las células NK según la lisis de células "blanco" (línea K562 de células de eritroleucemia o células diana revestidas de IgG).
- Pruebas de citotoxicidad reforzada por citocinas: son similares a la anteriores, pero en éstas se realiza un paso previo con preincubación, 24 horas antes, de las células NK con interferón e interleucina 2.

Técnicas para el estudio de células fagocíticas

Estudio básico

- Recuento de neutrófilos: se realiza a través de un hemograma simple. Se considera neutropenia cuando el resultado es de < 2.000 neutrófilos/ μl (mayor riesgo de infección bacteriana con recuento < 1.000 neutrófilos/ μl).
- Estudio morfológico de neutrófilos: para su realización se utiliza microscopía óptica en una extensión de sangre periférica. Se evalúan la morfología, la madurez y el número y contenido de gránulos.
- Estudio del metabolismo oxidativo: la activación neutrofílica y la fagocitosis desencadenan el metabolismo oxidativo. Esto da origen a un incremento de la actividad de la vía de las hexosas monofosfato, a consumo de oxígeno y a producción de peróxido de hidrógeno y radicales libres superóxido. Existen pruebas que nos permiten evaluar esta función oxidativa. En el estudio básico se emplea la técnica del nitroazul de tetrazolio (NTB), que consiste en la incubación de los neutrófilos con NTB y la activación de éstos con partículas de zimosan. Si hay activación, el NTB es reducido a cristales azules insolubles de formazan, que se miden por microscopía óptica o espectrofotometría. Se considera normal un 90% de positivos.

Estudios avanzados

Se realizan en caso de ser necesarios estudios más específicos para la confirmación diagnóstica:

- Valoración:
 - Metabolismo oxidativo: quimioluminiscencia, yodación cuantitativa y producción de radicales libres.
 - Capacidad fagocítica.

- Capacidad bactericida.
- Adhesión: citometría de flujo con anticuerpos monoclonales anti-CD11 y anti-CD18.
- Quimiotaxis: cámara de Boyden y ventana cutánea de Rebeck.
- Actividad inmunológica de los macrófagos: actividad citostática y tumoricida, niveles de neopterina y secreción de citocinas.
- Determinaciones enzimáticas: por ejemplo, mieloperoxidasa.

Técnicas para el estudio del complemento

Estudio básico

- Cuantificación de CH50: se define como la concentración del suero a estudio necesaria para lisar el 50% de una preparación de eritrocitos de carnero sensibilizados con anticuerpos antieritrocitarios. Mide la funcionalidad e integridad de la vía clásica (de C1 a C9). Sus valores normales⁷ oscilan entre 19,5 y 60 U/ml.
- Cuantificación de C3 y C4: la importancia de la determinación de estos dos componentes radica en que el primero es el factor más importante en la activación de la vía clásica y alternativa, mientras que C4 es el factor limitante de la misma. Su cuantificación se realiza por nefelometría o inmunodifusión radial. Sus valores normales son⁷: 90-180 mg/dl y 10-40 mg/dl, respectivamente.

Estudios avanzados

Se realizan en caso de ser necesarios estudios más específicos para la confirmación diagnóstica:

- Cuantificación de componentes específicos.
- Análisis funcionales de fracciones de complemento.

- Estudio de inmunocomplejos.
- Cuantificación de APH50 (valoración funcional de la vía alternativa).

Bibliografía

1. Shearer WT, Fleisher T. The Immune System. En: Middleton E, Adkinson NF, Yunginger J, Busse W, Bochner B, Holgate S, et al. editores. Allergy: Principles and Practice. 6.ª ed. St. Louis: Mosby; 2003. p. 1-14.
2. Stites D. Evaluación en el laboratorio de la inmunodeficiencia. En: Stites D, Abba T, Parslow T. Inmunología Básica y Clínica. México: Manual Moderno. 1994. p. 321-32.
3. Kasper DL, Braunwald E, Fauci A, Hauser SL, Longo DL, Jameson LJ. Harrison Manual de Medicina. 15.ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2003. p. 250-2.
4. Fleisherand T, Bleesing J. Diagnostic Immunology. En: Adelman DC, Casale TB, Casale, Corren J. Manual of Allergy and Immunology. 4.ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 165-9.
5. Jakob M. Valores Normales. Barcelona: Blatt Medic; 2003. p. 48.
6. Brasó JV. Inmunodeficiencias. En: Brasó JV, Jorro G. Manual de alergia clínica. Barcelona: Masson; 2003. p. 477-517.
7. Jakob M. Valores normales. Barcelona: Blatt Medic; 2003. p. 32.

ESTUDIO ALERGOLÓGICO IN VIVO

Guacimara Hernández Santana, Elena Rodríguez Plata

SUPERVISOR: Víctor Matheu Delgado

Servicio de Alergología
Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria.
Santa Cruz de Tenerife

PRUEBAS CUTÁNEAS¹

- Pruebas intraepidérmicas (*prick test* o pruebas percutáneas): prueba inicial de aproximación diagnóstica al paciente alérgico, cuando sospechamos reacción mediada por la inmunoglobulina E (IgE). Deben acompañarse siempre de controles positivo y negativo, usándose, respectivamente, fosfato de histamina y disolvente en la preparación de los extractos. Éstos se aplican sobre la piel de los antebrazos y, con una lanceta para cada uno, se puncionará para evitar el sangrado. La lectura de la reacción inmediata se realizará a los 15-20 minutos y se considerará positiva una pápula de diámetro ≥ 3 mm que el de la pápula del control negativo. Para el estudio de algunos alérgenos alimentarios, puede ser útil una variante conocida como “prueba intraepidérmica con alimento fresco”, *prick by prick* o *prick-prick*, en la que se procede a puncionar con la lanceta el alimento y, seguidamente, la piel del paciente. En ambos casos se valorará aparición de reacciones cutáneas posteriores. Aunque

estas pruebas detectan sensibilización, no pueden predecir su importancia clínica y deben acompañarse de historia clínica compatible y/o test de exposición. Además, determinados fármacos pueden influir en la reactividad cutánea (anti-histamínicos, antidepresivos). Sin embargo, son seguras y las escasas reacciones aparecidas son más frecuentes con medicamentos y/o alimentos en fresco que con extractos alergénicos estandarizados.

- Pruebas de intradermorreacción o intracutáneas: se introduce el antígeno en la dermis por medio de inyección hasta conseguir un habón de 2-3 mm de diámetro (metodología similar a la reacción de tuberculina/Mantoux). A los 20 minutos se valora la reacción inmediata, considerándose positiva una pápula de > 5 mm de diámetro mayor que el control negativo y con eritema. Fundamentalmente, estas pruebas se emplean cuando la historia clínica hace sospechar y las pruebas intraepidérmicas son negativas. Presenta menos correlación con la historia clínica y mayor número de falsos positivos y reacciones adversas que las intraepidérmicas; aunque son más sensibles y reproducibles.
- Pruebas epicutáneas o en parche: se utilizan para el diagnóstico de eccemas de contacto y pueden ser útiles frente a alérgenos específicos y en reacciones medicamentosas no inmediatas. Se emplean baterías de cribado con contactantes habituales (*True test* del Grupo Español de Investigación de Dermatitis de Contacto); los alérgenos utilizados no deben ser irritantes y suelen mezclarse con vehículos que facilitan su penetración. Los más empleados son la vaselina y el dimetil-sulfóxido, aunque éste puede ser irritante, por lo que siempre habrá que colocar sólo un control negativo con los vehículos. La zona idónea para su colocación es la parte superior de la espalda, donde se aplican y se ocluyen con esparadrapo. La primera lectura es a las 48 horas, unos 30-60 minutos después de la retirada de los parches; las siguientes valoraciones se realizan a

las 72 y a las 96 horas. Las pruebas positivas aparecen como lesión polimorfa palpable, que dura días y se acompaña de prurito y eritema. Deben evitarse los corticoides orales e inmunosupresores durante el estudio, ya que pueden influir en los resultados. Un resultado positivo puede ser causa de eccema o factor agravante del mismo. La sensibilidad se sitúa entre el 60-80%.

PRUEBAS FÍSICAS²

- Dermografismo: se dibuja un trazado en la espalda con un objeto romo de 4-5 mm. El resultado es positivo si el habón pruriginoso con eritema que se produce reproduce el trazado pasados al menos 10 minutos de su realización.
- Prueba del cubo de hielo: sobre la piel del antebrazo se coloca un cubito de hielo durante 5-15 minutos; pasados 10-30 minutos, se realiza la lectura. Esta prueba resulta útil en el diagnóstico de urticaria por frío.
- Prueba de inmersión en agua fría: se realizará si el test anterior es negativo. Se sumerge el antebrazo en agua a 10 °C durante 5-15 minutos; pasado este tiempo, se realiza la lectura.
- Prueba del manguito de presión: se coloca un manguito que ejercerá presión en el antebrazo durante 20 minutos; las posteriores lecturas se llevan a cabo a los 30 minutos, y a las 3, 6 y 24 horas. Resulta útil para el diagnóstico de urticarias por presión.
- Prueba del ejercicio físico para el diagnóstico de la urticaria colinérgica: durante 5-10 minutos se realiza ejercicio físico (correr o bicicleta estática). Si la lectura es negativa, hay que realizar provocación con agua caliente.
- Prueba del baño caliente: se sumergen las manos y los brazos en agua caliente a 45 °C durante 5-10 minutos. Es útil en el diagnóstico de urticarias colinérgicas.
- Fototest: exposición de la piel a la luz solar o artificial durante 5-10 minutos con lecturas inmediata y 1-2 horas des-

pués de la exposición. Es una prueba útil en el diagnóstico de urticaria solar.

- Test de frotamiento o *rubbing test*: se frota la piel del antebrazo, previamente humedecida con el alérgeno durante 30 segundos; se realizan lecturas posteriores cada 15 minutos durante 1 hora. Es útil con alérgenos alimentarios y látex.
- Test de uso de látex: se realiza utilizando guantes de látex. Resulta útil en el diagnóstico de urticaria de contacto por látex.

EXPLORACIÓN FUNCIONAL NASAL

- Rinoscopia anterior: aporta información sobre la anatomía nasal. Según la edad, se emplea espéculo nasal u otoscopio. Se valora septo, mucosa, secreciones, formaciones mucosas (pólipos) o hipertrofia de cornetes.
- Medición del flujo nasal máximo o pico flujo nasal: se utiliza para la medición del flujo nasal máximo tanto inspiratorio como espiratorio. Ofrece información objetiva del grado de obstrucción nasal, aunque su rendimiento es bajo.
- Rinomanometría anterior activa: valoración objetiva del grado de obstrucción nasal a través de la medición del flujo nasal durante la respiración normal con diferentes grados de presión. Se valora la resistencia al flujo aéreo nasal (tablas de normalidad: adultos $0,15-0,3 \text{ Pa cm}^{-3} \text{ s}^{-1}$ y niños $1,2 \text{ Pa cm}^{-3} \text{ s}^{-1}$).
 - Indicaciones: valora la permeabilidad de las fosas nasales y la eficacia terapéutica.
 - Inconvenientes: la prueba provoca obstrucción total de una de las fosas nasales, y se ve influida por el ciclo nasal y por agentes externos.
 - Metodología: se respira a través de una máscara adaptada a la anatomía nasal, se sella una de las fosas nasales y se realizan varias mediciones, extrapolando la resistencia obtenida al grado de permeabilidad nasal.

- Rinometría acústica: valora la topografía nasal mediante el reflejo de las ondas acústicas enviadas.
 - Indicaciones: valora las anomalías anatómicas, la permeabilidad nasal y la reactividad de la mucosa ante la exposición nasal a diversos agentes. Se puede realizar en presencia de una obstrucción completa de la fosa nasal y requiere una mínima colaboración por parte del paciente.
- Citología y biopsia nasal: permiten el estudio de la celularidad de la mucosa de las fosas nasales. Ayuda al diagnóstico diferencial de las rinitis no inflamatorias de las inflamatorias y, dentro de éstas, al de las alérgicas de las no alérgicas.
- Lavado nasal: esta técnica es utilizada para estudios de investigación. Con ella se obtienen muestras para el estudio de células y mediadores de la inflamación.
- Otras técnicas: determinación del óxido nítrico nasal, prueba de aclaramiento ciliar (prueba de la sacarina para el diagnóstico del síndrome del cilio inmóvil) o pruebas de función olfativa, que actualmente no se utilizan de forma habitual debido a su elevado coste, a la poca información útil que ofrecen y a su gran variabilidad.

EXPLORACIÓN FUNCIONAL RESPIRATORIA

- Espirometría: valora la presencia, el grado y la reversibilidad de la obstrucción bronquial, así como la eficacia del tratamiento. Se realiza inspiración hasta alcanzar la capacidad máxima y, seguidamente, espiración forzada completa. Los valores más importantes determinados por esta técnica son el flujo espiratorio máximo (FEM) por segundo, la capacidad vital forzada (CVF) y el flujo espiratorio forzado (FEF) entre el 25-75% útil para valorar la vía respiratoria pequeña. El cociente entre FEM/CVF debe ser $> 70\%$; si es $< 70\%$ (CVF es normal), el patrón es obstructivo; si es $> 80-90\%$, el patrón es restrictivo.
 - Contraindicaciones: entre otras, cabe destacarse la falta de colaboración por parte del paciente, la aparición

de eventos isquémicos y el hecho de que se trate de una cirugía demasiado reciente.

- Pletismografía: determina la capacidad residual funcional, la resistencia de las vías respiratorias y demás parámetros determinados en la espirometría.
- FEM: se utiliza en la monitorización de la obstrucción de las vías respiratorias, realizada mediante dispositivos portátiles fácilmente manejables. Una variabilidad diaria superior al 20% es sugestiva de asma. El diagnóstico de obstrucción debe ser confirmado mediante espirometría. Este método ha sido propuesto para mejorar el autocontrol del asma en programas de educación sanitaria.
- Óxido nítrico exhalado (NOE): se eleva en pacientes con inflamación de vías respiratorias. El método más utilizado consiste en determinar los valores de NOE mediante quimioluminiscencia a medida que el paciente respira. La población sana presenta unos valores de < 20-30 partes por billón (ppb), mientras que en asmáticos son de > 30 ppb.

PRUEBAS DE EXPOSICIÓN CONTROLADA

Prueba de exposición conjuntival

Se aplican diluciones bien de concentración creciente del alérgeno cada 15 minutos hasta obtener la clínica (prurito, lagrimeo...), o bien de la mayor concentración. Está indicada para confirmar o descartar en un órgano diana la implicación de un alérgeno en la clínica del paciente. Se trata de una prueba sencilla, segura y rentable. Ofrece gran sensibilidad clínica, aunque la interpretación en polisensibilizados resulta más complicada.

Provocaciones respiratorias

- Valoración de la hiperreactividad nasal inespecífica: se realiza mediante la aplicación de diferentes productos (meta-

colina, histamina) o estímulos ambientales no antigénicos (aire frío, soluciones hiperosmolares) sobre la mucosa nasal y la valoración posterior del grado de obstrucción, mediante rinomanometría o rinometría acústica.

- Prueba vasoconstrictora nasal: se aplica un vasoconstrictor α -adrenérgico después de realizar una rinometría acústica (topografía) o una rinomanometría (resistencia) para valorar si se producen o no cambios. La ausencia de cambios sugiere enfermedad anatómica susceptible de valoración por otorrinolaringología.
- Prueba de exposición nasal específica: se aplica alérgeno sobre la mucosa nasal para confirmar o descartar el diagnóstico en pacientes con clínica respiratoria sugerente. Asimismo, es útil en el diagnóstico de la intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en pacientes con clínica respiratoria. Se utiliza la provocación nasal con acetilsalicilato de lisina; se aplica en la cabeza del cornete inferior y, posteriormente, se valora la obstrucción nasal generada. Entraña menor riesgo que la provocación bronquial y la oral con ácido acetilsalicílico. Si la prueba resulta negativa, se debe realizar una prueba de exposición oral controlada para confirmar el diagnóstico.
- Medida de la hiperreactividad bronquial inespecífica: se utilizan métodos directos (histamina, metacolina) e indirectos (ejercicio, adenosina, pruebas osmóticas).
 - Test de metacolina/histamina: existen dos formas de inhalación, el método a volumen corriente (se respira a volumen corriente durante un periodo determinado desde un nebulizador calibrado de flujo continuo) y el dosimétrico (se realiza un número determinado de respiraciones desde un dosímetro, que se activa manualmente o por el inicio de la inspiración). Está indicado en clínica sugerente de asma con espirometría normal y prueba broncodilatadora negativa, y en la evaluación de la eficacia de medidas preventivas y terapéuticas y del

asma ocupacional. Presenta contraindicaciones absolutas, como la limitación grave al flujo aéreo, infarto agudo de miocardio reciente, hipertensión arterial no controlada o aneurisma aórtico; y relativas, como la limitación moderada al flujo aéreo, el embarazo, la miastenia gravis. Los datos se expresan utilizando un único valor, PC20, que expresa la concentración que provoca una caída del 20% en las cifras del FEM por segundo. Los valores de PC20 > 16 mg/ml se consideran normales, entre 8-16mg/ml, límite, y los valores < 8 mg/ml expresan hiperreactividad bronquial.

- Test de adenosina: metodología similar al anterior. Ayuda a determinar la eficacia del tratamiento antiinflamatorio.
- Test del ejercicio: indicado en el diagnóstico de broncoespasmo provocado por ejercicio. Se induce al paciente a alcanzar un nivel de ejercicio prefijado (cinta rodante o bicicleta estática) durante un tiempo determinado en ambiente frío y seco.
- Medida de la hiperreactividad bronquial específica: existen cuatro técnicas para su realización con un alérgeno:
 - Inhalación continua del extracto alérgico a volumen corriente.
 - Liberación intermitente del alérgeno mediante dosímetro.
 - Inhalación de polvo en cápsulas.
 - Exposición local del alérgeno. Indicado para el diagnóstico etiológico del asma, para la diferenciación entre sensibilización y alergia clínica, y para el control, seguimiento y eficacia terapéutica. Las contraindicaciones que presenta son absolutas, como en broncoespasmo tras inhalación del diluyente, asma bien filiada, FEV₁ por segundo < 1 l, proceso infeccioso respiratorio y embarazo; y relativas, como antígenos de riesgo, extractos no estandarizados, etc. La provocación bronquial con salicilato de lisina resulta útil para detectar pacientes con intolerancia a los AINE con reacciones

pulmonares. Si la prueba resulta negativa, se debe realizar otra de exposición oral, la cual entraña mayor riesgo que la provocación nasal.

Provocaciones alimentarias

Se comienza con cantidad inferior a la que causó la reacción y se va incrementando en intervalos superiores al periodo de latencia en el que aparecieron originalmente los síntomas. Se realiza provocación con activo y placebo; posteriormente se procede a la observación (2-4 horas si se trataba de una reacción inmediata). Una provocación positiva debe ser tratada precozmente y, si no presenta clínica, la provocación se completará con cantidades adecuadas en función de la edad del paciente. Hay diversos tipos de provocación: provocación oral abierta, simple ciego frente a placebo, doble ciego frente a placebo (PODCCP). La provocación en ciego se realiza con el alimento enmascarado. La PODCCP se acepta como prueba definitiva en diagnóstico de reacciones adversas a alimentos.

Provocaciones medicamentosas³

Si es posible, hay que realizar la planificación individualizada del estudio y la utilización de la vía de administración que originó la reacción. En la exposición oral se utilizan cápsulas opacas, habitualmente de gelatina, mientras que en la parenteral se preparan diluciones en agua destilada o suero fisiológico. Se comienza con una dosis baja y se suspende la administración tan pronto como aparezcan signos objetivables. En caso de reacción inmediata, el Comité de Medicamentos de la European Academy of Allergy and Clinical Immunology aconseja comenzar con dosis 1:10000/1:10 de la terapéutica, aplicadas en intervalos de 30 minutos; si la reacción es tardía, la dosis no debe ser superior a 1:100. Hay que valorar individualmente si el estudio se debe completar en horas-días.

Bibliografía

1. García JC, Matheu V, Sánchez I, Leston S. Técnicas diagnósticas in vivo. En: Peláez A, Dávila IJ, editores. Tratado de Alergología. 1.ª ed. Madrid: Ergon; 2007. p. 115-44.
2. Brasó JV. Urticaria y angioedema. En: Brasó JV, Jorro G. Manual de alergia clínica. Barcelona: Masson; 2003. p. 33-367.
3. Comité de Medicamentos de la SEAIC. Monografía de alergia a medicamentos. Madrid: Sanidad Ediciones, Grupo Saned; 2005.

ESTUDIO ALERGOLÓGICO *IN VITRO*

Alejandro La Rotta Hernández, Jonathan Kilimajer Astudillo

SUPERVISORA: M.^a Luisa Baeza Ochoa de Ocáriz

Servicio de Alergia

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

INTRODUCCIÓN

En Alergología, las pruebas *in vitro* tienen una reconocida ventaja respecto a las pruebas *in vivo*, pues evitan eventuales reacciones adversas en el paciente. Además, son una alternativa en pacientes con problemas cutáneos crónicos o que no puedan abandonar el tratamiento antihistamínico.

La inmunoglobulina E (IgE), que representa el 0,004% de las Ig del adulto, es la gran responsable de las reacciones de hipersensibilidad de tipo I. Por este motivo, la mayor parte del diagnóstico alergológico descansa en la búsqueda de la IgE tanto *in vivo* (pruebas cutáneas) como *in vitro*. Sin embargo, en los últimos años se están validando nuevas técnicas que están encontrando su lugar en la práctica clínica y que están haciendo posible un nuevo avance en esta especialidad.

LA INMUNOGLOBULINA E

Inmunoglobulina E total o policlonal

La IgE total es la suma de todas las moléculas de IgE con independencia de su especificidad.

Para su cuantificación se han creado distintos tipos de inmunoanálisis, aunque en la actualidad se usan casi exclusivamente los enzimoimmunoensayos con unidades cuantitativas o semicuantitativas.

Una molécula anti-IgE, pegada a un soporte habitualmente sólido, reaccionará con la IgE del suero del paciente. A ésta se le añadirá otra anti-IgE, esta vez, marcada con una enzima (β -galactosidasa, peroxidasa, fosfatasa alcalina...). Su reacción con un sustrato emitirá color (ensayo colorimétrico), luz (quimioluminiscente) o fluorescencia. La intensidad de esta señal será proporcional al nivel de la IgE sérica y será cuantificada según una curva patrón. Los diferentes tipos de soporte, de enzimas y de sustratos dan el nombre a las diversas técnicas disponibles en el mercado. Para calibrar la señal se utilizan sueros de referencia de los que se conoce la cantidad de IgE. Los valores de calibración deben estar en relación con preparados de referencia de la Organización Mundial de la Salud y se expresan en unidades internacionales o nanogramos por mililitro (UI/ml, ng/ml, respectivamente). La sensibilidad de la mayor parte de los ensayos oscila entre 0,5 y 1 ng/ml. El sistema más frecuentemente utilizado (CAP-system®) está automatizado y utiliza discos de un polímero hidrofílico encapsulado, que le proporciona un soporte amplio la enzima β -galactosidasa y dispone de un sustrato fluorescente.

A pesar de ser una inmunoglobulina que tiende a elevarse en pacientes atópicos, la gran dispersión en sus valores en población atópica y no atópica hace que por sí sola tenga poca importancia limitada en el diagnóstico alérgico¹.

Inmunoglobulina E específica

La IgE específica es aquella IgE que reconoce a un antígeno determinado. Ésta es la prueba *in vitro* más importante de la patología alérgica. Habitualmente, se cuantifica con la misma técnica que se utiliza para la IgE total (enzimoinmunoensayo), pero es el propio alérgeno el que se absorbe en el soporte en lugar de la anti-IgE. La curva patrón se realiza con un suero hiperinmune (habitualmente con IgE específica elevada al abedul), común para la cuantificación de todos los alérgenos. Actualmente, la mayoría de los alérgenos utilizados consisten en extractos crudos con la mezcla de múltiples proteínas alergénicas o no alergénicas¹⁻³.

La elección de los alérgenos a testar en cada paciente tiene que estar basada en la historia clínica, ya que su determinación indiscriminada carece de valor diagnóstico o pronóstico.

Su sensibilidad y especificidad son diferentes en cada alérgeno, pero, por lo general, son muy similares en el caso de los neuromalérgenos a las pruebas cutáneas, inferiores en la alergia alimentaria (sobre todo en frutas y otros vegetales) y son muy poco sensibles en medicamentos³.

Probablemente, la progresiva utilización de alérgenos purificados aumentará los valores predictivos de las pruebas y permitirá identificar los anticuerpos IgE clínicamente más relevantes. Últimamente se está cuantificando la IgE específica en alérgenos recombinantes y se está intentando sentar las bases para la elección de antígenos, en algunos casos, de inmunoterapia en pacientes polisensibilizados.

Inmunotransferencia para inmunoglobulina E

La inmunotransferencia o inmunoblot para IgE es una técnica inmunoenzimática que se utiliza para la detección del peso molecular de los alérgenos presentes en un extracto. Se basa en la separación de las proteínas de una muestra en función de su tamaño en geles de poliacrilamida, su transferencia posterior a

soportes de nitrocelulosa o polivinilidenofluoruro mediante electroforesis, y la detección de los alérgenos por el suero del paciente, mediante un anticuerpo anti-IgE marcado enzimáticamente y de sustrato.

Las primeras aplicaciones de este procedimiento en Alergología se dirigieron a caracterizar y estandarizar alérgenos y posteriormente se ha utilizado para conocer la naturaleza, la función e interacciones de numerosos componentes alérgicos.

Habitualmente, esta técnica no forma parte del estudio rutinario de los pacientes y suele utilizarse en casos aislados en los que el alérgeno no está muy bien estudiado.

DETERMINACIÓN DE OTRAS INMUNOGLOBULINAS

Inmunoprecipitación en agarosa (precipitinas)

La detección de anticuerpos precipitantes (IgG e IgM) en el suero del paciente se lleva a cabo por una vieja técnica, la inmunoprecipitación, en la que el suero del paciente se enfrenta al extracto alérgico en una placa de agarosa al 0,5%. El antígeno y el anticuerpo (extracto alérgico y suero del paciente) difunden de forma concéntrica y en el punto de encuentro idóneo se forma un precipitado visible. Está indicado en enfermedades en las que se sospecha un mecanismo de hipersensibilidad de tipo III con alta producción de IgG y/o IgM específicas. Forma parte del criterio diagnóstico de alveolitis alérgica extrínseca y aspergilosis broncopulmonar alérgica. Las precipitinas son también positivas en un porcentaje pequeño de individuos expuestos a diversos antígenos y que no han desarrollado enfermedad³.

Inmunoglobulina G específica y subclases

La determinación de la IgG y sus subclases, realizada por enzoinmunoensayo, no se indica de forma rutinaria en el diagnóstico alérgológico y además no se han establecido sus puntos

de corte ni su trascendencia clínica. Desde hace tiempo, se vienen utilizando en el seguimiento de la inmunoterapia himenópteros, si bien su significado clínico es incierto⁴. Por otra parte, el incremento de los anticuerpos IgG específicos, especialmente de la subclase IgG4, es uno de los hallazgos más significativos tras la aplicación de la inmunoterapia clásica⁵. Sin embargo, su cuantificación tampoco está indicada en la clínica diaria.

DETERMINACIÓN DE MEDIADORES LIBERADOS DURANTE REACCIONES ALÉRGICAS

Los mediadores inflamatorios se pueden cuantificar poco después de haber tenido lugar la reacción alérgica.

Histamina

La histamina es una amina vasoactiva, preformada y almacenada en los gránulos de los basófilos y de los mastocitos, que se libera durante las reacciones de hipersensibilidad inmediata. Su cuantificación en suero no se realiza de forma rutinaria debido a las dificultades que plantea su determinación, ya que su nivel es bajo y su metabolismo es rápido (aparece en sangre 5-10 minutos y desaparece en menos de 20 minutos).

La técnica utilizada actualmente para su determinación es un inmunoensayo y los valores basales oscilan entre 0 y 0,6 ng/ml⁶.

Triptasa

La triptasa sérica es un marcador casi exclusivo de activación mastocitaria que está representado por cuatro moléculas (α , β , δ y γ). Se libera cuando el mastocito es activado por el alérgeno vía IgE, o bien por efecto de otros agentes desgranuladores.

La técnica utilizada actualmente para su determinación es el enzimoimmunoensayo, con el cual se cuantifica la triptasa α y β . Los niveles séricos en la población general son $< 11,4$ mg/ml.

La determinación de la triptasa está indicada en pacientes con sospecha de mastocitosis⁷ (diagnóstico y seguimiento), anafilaxia y algunas hemopatías mieloides. Se puede cuantificar, aunque su utilidad no está totalmente establecida en el estudio preoperatorio de pacientes de alto riesgo (mastocitosis o historia previa de reacciones a anestesia general), durante las reacciones en las pruebas de provocación con alérgenos, o en medicina legal para establecer la anafilaxia como causa de muerte⁸.

En casos de sospecha de reacción alérgica es imprescindible la toma de, al menos, dos muestras de sangre periférica: una a las 2 horas después del inicio de la reacción y otra, que se considera basal, a las 24 horas.

Proteína catiónica del eosinófilo

Su aumento refleja un proceso inflamatorio con la participación de eosinófilos. Se puede medir en suero, esputo u otros fluidos por enzimoimmunoensayo. Se ha propuesto como complemento en el estudio del asma ocupacional, en la monitorización de la severidad del asma y en otros procesos inflamatorios pulmonares, así como en dermatitis atópica grave. No obstante, su cuantificación todavía no ha llegado a adquirir un valor diagnóstico o pronóstico y no forma parte de la rutina clínica.

REPRODUCCIÓN *IN VITRO* DE LAS REACCIONES ALÉRGICAS

Las siguientes técnicas están diseñadas para identificar los alérgenos responsables de una reacción anterior, la posible tolerancia a medicamentos o alimentos o para estudios de reactividad cruzada. Pretenden simular las reacciones de hipersensibilidad que ocurren *in vivo*, aunque no las consiguen de forma fidedigna.

Test de liberación de histamina

En esta técnica, la sangre completa del paciente se expone al antígeno que queremos probar y, pasados 20 minutos, se cuantifica la histamina liberada al sobrenadante. El nivel de estaamina se compara con la cantidad total de la misma obtenida tras la lisis celular. Actualmente, ha sido relegada a trabajos de investigación, ya que no ha demostrado ser superior en cuanto a sensibilidad, especificidad y coste a las pruebas cutáneas y a la determinación de la IgE específica.

Producción de sulfidoleucotrienos por leucocitos

En el *cellular antigen stimulation test* (CAST®-ELISA), las células de sangre periférica son expuestas al antígeno sospechoso en presencia de la interleucina 3 (IL-3), y se cuantifica en el sobrenadante la liberación de mediadores neoformados: leucotrienos (LT) C4, LTD4 y LTE4. Como en el caso anterior, se requiere la extracción de sangre completa no antes de 24 horas. Uno de los criterios de positividad es la liberación de > 200 pg/ml ^{de}LT al medio.

Si bien la especificidad diagnóstica de esta prueba se encuentra entre el 67% y el 100%, su sensibilidad, aunque alta para alérgenos completos, es insuficiente para medicamentos. Se ha sugerido su utilización como complemento a otros test, como la activación de basófilos por citometría de flujo.

Test de activación de basófilos por citometría de flujo

Con mayor sensibilidad y especificidad que el CAST, se han desarrollado los test de activación de basófilos (BAT). La molécula CD63, marcador del basófilo activado, se ha utilizado para introducir la citometría de flujo en el diagnóstico alergológico. Presente en la membrana granular, se expresa en la membrana citoplasmática durante la desgranulación.

Se requiere sangre completa (BASOTEST) o leucocitos aislados (FLOW-CAST), obtenida no antes de 24 horas del ensayo con

la adición del antígeno en estudio, en presencia de la IL-3. A los 20 minutos se seleccionan con la ayuda de un rayo laser las células portadoras de IgE y CD63 en la membrana y se comparan con células no estimuladas. El resultado se expresa en porcentaje de células que expresan la molécula CD63 y la IgE^{9,10}. Con un control positivo (anti-IgE policlonal) se detectará al grupo de pacientes llamados "no respondedores" (alrededor del 5%), en los que estas pruebas no tienen valor.

Existen algunos estudios realizados con otro biomarcador CD203c, exclusivo de basófilos, cuya eficiencia está menos validada con estudios clínicos. La identificación de nuevos marcadores de activación (CD107a o CD13 y CD164) es posible que aporte una segunda generación de BAT.

El test de desgranulación de basófilos es todavía complementario a las pruebas cutáneas y a la determinación de la IgE específica. Se realiza en laboratorios especializados. Se han dirigido hasta ahora al estudio de reacciones a veneno de himenópteros, de alergia alimentaria y al látex y de reacciones de hipersensibilidad inmediata a algunos medicamentos. Cualquier nuevo alérgeno o medicamento que se quiera estudiar debe ser estandarizado y calibrado para poder ser útil en el diagnóstico^{9,10}.

Bibliografía

1. Hamilton RG, Adkinson NF Jr. In vitro assays for the diagnosis of IgE-mediated disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 114(2): 213-25.
2. Ahlstedt S. Understanding the usefulness of specific IgE blood tests in allergy. *Clin Exp Allergy.* 2002; 32(1): 11-6. Review.
3. Hamilton RG, Adkinson NF Jr. 23. Clinical laboratory assessment of IgE-dependent hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111(2 Suppl): S687-701. Review.

4. Zacharisen MC, Schlueter DP, Kurup VP, Fink JN. The long-term outcome in acute, subacute, and chronic forms of pigeon breeder's disease hypersensitivity pneumonitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002; 88(2): 175-82.
5. Till SJ, Francis JN, Nouri Aria K, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 18: 85-104.
6. McBride P, Jacobs R, Bradley D, Kaliner M. Use of plasma histamine levels to monitor cutaneous mast cell degranulation. *J Allergy Clin Immunol.* 1989; 83(2 Pt 1): 374-80.
7. Duff Hogan A, Schwartz LB. Markers of mast cell degranulation. *Methods.* 1997; 13: 43-52.
8. Sperr WR, Jordan JH, Fiegl M, Escribano L, Bellas C, Dirnhofer S, et al. Serum tryptase levels in patients with mastocytosis: correlation with mast cell burden and implication for defining the category of disease. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002; 128(2): 136-41.
9. De Week AL, Sanz ML, Gamboa PM, Aberer W, Bienvenu J, Blanca M, et al. Diagnostic tests based on human basophils: more potentials and perspectives than pitfalls. II. Technical issues. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2008; 18(3): 143-55.
10. Kleine-Tebbe J, Erdmann S, Knol EF, MacGlashan DW Jr, Poulsen LK, Gibbs BF. Diagnostic tests based on human basophils: Potentials, pitfalls and perspectives. *Int Archs Allergy Immunol.* 2006; 141: 79-90.

AEROALÉRGENOS Y MEDIDAS DE CONTROL AMBIENTAL

M.^a Isabel Peña Arellano, David F. David García

SUPERVISOR: José M.^a Negro Álvarez

Servicio de Alergología

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

AEROALÉRGENOS

Los alérgenos a los que el paciente se sensibiliza por inhalación se denominan “aeroalérgenos”. Los principales son los ácaros, los pólenes, epitelios de animales y los hongos.

Ácaros

Según los resultados obtenidos en *Alergológica 2005*¹, el 40% de los pacientes con rinitis estaban sensibilizados a este alérgeno, siendo el segundo en importancia tras los pólenes. En el caso de los pacientes asmáticos este porcentaje era del 41,4%, prácticamente igual al de los pólenes. En la actualidad se conocen 20 alérgenos entre los ácaros. Los ácaros más frecuentes y con mayor poder sensibilizante son los del género *Dermatophagoides*, cuyos alérgenos mayores son el Der 1 y el Der 2. En España, el más frecuente es el *Dermatophagoides pteroyssinus*, mientras que el *Dermatophagoides farinae* se encuentra principalmente en la zona mediterránea. El resto de géneros depende de la localización geográfica. Así, en Canarias es frecuente encontrar ácaros del género *Blomia* (*Blomia tropicalis*),

en Galicia, del género *Lepidoglyphus* (*Lepidoglyphus destructor*), y en Huelva, del género *Glycyphagus* (*Glycyphagus domesticus*).

Pólenes

Son la primera causa de rinitis alérgica y de asma.

- **Gramíneas.** Es la principal causa de polinosis en Europa. En España, se estima que el 34,8% de los pacientes con rinitis están sensibilizado a gramíneas, alcanzando cifras de hasta el 59% en comunidades como Extremadura o del 61,9% en Madrid. En los pacientes con asma, las cifras son del 32,4%¹. Su periodo de polinización oscila entre los 2 y los 10 meses con un pico de abril a junio. Existe una gran reactividad cruzada entre los alérgenos de las distintas especies. Dentro de este grupo, el género más importante y que más reactividad cruzada presenta con el resto de gramíneas es el *Phleum* y, dentro de éste, los alérgenos mayoritarios son el Phl p 1 y el Phl p 5.
- **Oleáceas.** El 29,7% de los pacientes con rinitis y el 26,9% de los que padecen asma en España están sensibilizados a olivo¹. Su periodo de polinización se extiende de abril a junio. El alérgeno mayor es el Ole e 1, aunque existen otros alérgenos relevantes como el Ole e 9 (sensibilización del 65% en algunas zonas) y el Ole e 7.
- **Urticaceae.** Encontramos los géneros *Urtica* y *Parietaria*, que producen el 6,8% de las sensibilizaciones en pacientes con rinitis y el 4,6% de las de los pacientes con asma bronquial en España¹. Polinizan durante todo el año, aunque más intensamente de abril a julio. En cuanto a la *Parietaria judaica*, su alérgeno mayoritario es el Par j 1.
- **Chenopodiaceae-amaranthaceae.** Se dividen en dos subfamilias: chenopodiáceas y salsoloideas, y las especies más relevantes son *Chenopodium album* (sensibilización del 9,5% en pacientes con rinoconjuntivitis y del 8,7% en pacientes con asma en España¹) y *Salsola kali* (sensibilización del 7,2%

de pacientes con rinitis y del 6,5% de pacientes con asma en España¹). Existe alta reactividad cruzada entre ambas. Su periodo de polinización se extiende de marzo a octubre, aunque se observan dos picos en los meses de junio y septiembre. Sus alérgenos mayores son el Che a 1 y el Sal k 1.

- *Cupressaceae*. Existen 19 géneros. En España el 9,2% de pacientes con rinitis y el 7,5% de pacientes con asma están sensibilizados a este género¹. Su polinización presenta un pico en enero-febrero; el alérgeno mayoritario de *Cupressus sempervivens* es Cup s 1.
- *Platanaceae*. La sensibilización al plátano de sombra (*Platanus hispanica*) ha aumentado en los últimos años –ha aparecido en el 7,7% de pacientes con rinitis¹–. La mayor concentración de polen se registra en las comunidades de Madrid y Aragón. Su polinización se produce en los meses de marzo a mayo, y es más intensa en abril. Su alérgeno mayor es el Pla a 1.
- *Compuestas*. Es una de las familias más numerosas. En España se pueden encontrar unos 100 géneros distintos, siendo el más relevante en nuestro medio el género *Artemisia*, al cual están sensibilizados en España el 6,8% de los pacientes con clínica de rinitis y el 6,2% de los pacientes con asma¹. Su periodo de polinización se extiende de septiembre a diciembre, y sus mayores alérgenos son el Art v 1 y el Art v 2.

Epitelios de animales

Los alérgenos mayoritarios quedan reflejados en la tabla I.

Hongos

La exposición a alérgenos fúngicos se produce en espacios tanto cerrados como abiertos. Los hongos de interior esporulan de forma continua gracias al ambiente más estable en el que se encuentran. En España, el 6,4% de pacientes atópicos están sensibilizados a hongos¹.

Tabla I. Principales alérgenos de animales

| Principales animales | Otros | Alérgenos mayoritarios | Localización alérgeno | % pac. con asma sensibilizados |
|----------------------|----------------------------|---|----------------------------|--------------------------------|
| Gato | <i>(Felis domesticus)</i> | Fel d 1 | Epitelio y caspa, saliva | 15,3 |
| Perro | <i>(Canis familiaris)</i> | Can f 1 | caspa, epitelio y saliva | 13,7 |
| Caballo | <i>(Equus ballus)</i> | Equ c1 | caspa, saliva y orina | 2 |
| Vaca | <i>(Bos domesticus)</i> | Bos d 2 | caspa y fluidos corporales | 0,1 |
| Ratón | <i>(Mus musculus)</i> | Mus m1 | orina y epitelio | < 0,1 |
| Rata | <i>(Rattus norvegicus)</i> | Rat n1A y Rat n1B | orina, saliva y epitelio | 0,6 |
| Aves | | (Gal d 5, responsable del síndrome ave-huevo) | | |

- *Alternaria*. Es el hongo más alergénico. En España, el 8,3% de los pacientes con asma están sensibilizados a *Alternaria*¹. Sus esporas permanecen viables hasta un periodo de 10 años. Se encuentran en alimentos deteriorados, colchones, etc. y son más frecuentes en los meses de verano. En cuanto a *Alternaria alternata*, su alérgeno mayoritario es el Alt a 1, pero también son relevantes el Alt a 11, el Alt a 2 y el Alt a 3.
- *Penicillium*. La prevalencia de sensibilización se encuentra en alrededor del 0,4% pacientes con asma¹. Se encuentra en bodegas, baños y techos con humedad. Su alérgeno mayor es el Pen ch 20.
- *Aspergillus*. En España, el 1,4% de la población con asma está sensibilizada a *Aspergillus*. Se encuentra en sistemas de ventilación, falsos techos, etc. Puede producir aspergilosis invasiva en pacientes inmunocomprometidos, alveolitis extrínseca y aspergilosis broncopulmonar alérgica. Se han descrito hasta 19 alérgenos, de los cuales el mayoritario es el Asp f 1.
- *Cladosporium*. La prevalencia de sensibilización se encuentra en alrededor del 1,4% de los pacientes con asma. El alérgeno mayor de *Cladosporium herbarum* es Cla h 1.

Cucarachas

Hay descritas más de 3.500 especies. Las más importantes en la patología alérgica son *Periplaneta americana* y *Blattella germanica*, cuyos alérgenos mayores (Per a 1 y Bla g 1) tienen reactividad cruzada entre sí.

MEDIDAS DE CONTROL AMBIENTAL

Ácaros

- Ventilar bien la casa y mantenerla a temperatura baja (< 25 °C) y seca (humedad < 60%).
- Evitar acumulación de polvo en cortinas, sofás, cojines o almohadas².
- Utilizar aspirador y trapos húmedos en la limpieza doméstica.
- Cubrir los colchones con fundas antiácaros, aunque el uso exclusivo de ropa de cama impermeable a los ácaros del polvo doméstico tiene poca probabilidad de ser efectivo².
- Usar los acaricidas y los programas extensos de control ambiental de la habitación, ya que puede reducir los síntomas de rinitis³.
- En cuanto al asma, no se ha demostrado la eficacia de los métodos físicos y químicos para reducir la exposición a los alérgenos de los ácaros del polvo doméstico³.

Pólenes

- Utilizar aire acondicionado con filtros especiales.
- Mantener las ventanas cerradas en horas de sol y por la noche.
- Evitar paseos por parques y jardines en épocas de polinización, en las que es aconsejable reducir las actividades al aire libre entre las 5 y las 10 de la mañana y de 7 a 10 de la tarde.
- Proteger los ojos con gafas lo más envolventes que sea posible.

- Si se viaja, evitar hacerlo en moto; en coche, llevar las ventanillas cerradas.

Epitelios de animales

La principal medida de prevención es retirar al animal del domicilio. Otras medidas son:

- Utilizar los filtros especiales para aspiradoras *High Efficiency Particulate Air* (HEPA) para la limpieza doméstica.
- Lavar al animal una o dos veces por semana (si bien el efecto de esta medida es muy limitado en la disminución de alérgenos).
- Castración de los gatos (reduce la cantidad del Fel d 1).
- Los ensayos disponibles son demasiado pequeños como para proporcionar evidencia del uso de filtros de aire para reducir los niveles de alérgenos en el tratamiento del asma por epitelios⁴.
- Por otra parte, una empresa estadounidense ha anunciado la creación de gatos genéticamente modificados, hipoalérgicos.

Hongos

- Evitar humedades.
- Utilizar aire acondicionado con filtros adecuados.
- Limpiar regularmente la nevera y eliminar la basura rápidamente.
- Emplear pinturas fungicidas y reparar de inmediato posibles filtraciones (por ejemplo, de tuberías).
- Evitar las plantas de interior.

Cucarachas

La exterminación de las cucarachas puede disminuir la exposición a los alérgenos⁵. Puede reducirse el número de alérgenos

en el hogar a través de medidas educativas, sin embargo, aún no se ha demostrado que tales medidas aporten beneficios clínicos en los pacientes con asma⁶. En el caso de las cucarachas, algunas medidas que pueden seguirse en el entorno doméstico son:

- No dejar abiertos paquetes de alimentos ni restos de comida sin recoger.
- Mantener cerrado el cubo de la basura y vaciarlo a menudo.
- Tapar grietas o agujeros en la pared, especialmente en el baño y en la cocina, y colocar mallas en los desagües para evitar el paso a las viviendas. Corregir las fugas de agua en el domicilio.

Bibliografía

1. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. *Alergológica* 2005. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005. Madrid: Luzán 5; 2006.
2. Sheikh A, Hurwitz B, Shehata Y. Medidas para evitar los ácaros del polvo doméstico para la rinitis alérgica perenne. En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
3. Gøtzsche PC, Johansen HK. Medidas de control del ácaro del polvo doméstico para el asma. En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008. Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008. Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
4. Kilburn S, Lasserson TJ, McKean M. Medidas de control de los alérgenos animales para el tratamiento del asma alérgica en niños y adultos. En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008. Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
5. Sever M, Arbes SJ, Gore JC, Santangelo RG, Vaughn B, Mitchell H, et al. Cockroach allergen reduction by extermination alone in low income urban homes. A randomised control trial. *JACI*. 2006; 117(1 Suppl): S27.
6. McConnell R, Milam J, Richardson J, Galvan J, Jones J, Thorne PS, et al. Educational intervention to control cockroach allergen exposure in the homes of Hispanic children in Los Angeles: results of the La Casa study. *Clin Exp Allergy*. 2005; 35: 426-33.

PANALÉRGENOS Y REACTIVIDAD CRUZADA

José Manuel Gálvez Lozano, Rafael Mayorgas Costoya

SUPERVISOR: Manuel Alcántara Villar

Unidad de Alergología
Complejo Hospitalario Ciudad de Jaén. Jaén

INTRODUCCIÓN

Dentro del sistema inmunológico, una de las características de los anticuerpos es la gran especificidad con la que reconocen los antígenos. Sin embargo, se sabe que una determinada inmunoglobulina E (IgE) puede unirse a diferentes proteínas antigénicas. La explicación de este hecho estriba en que el anticuerpo reconoce tan sólo un número limitado de aminoácidos del antígeno, el conocido como “epítipo”. Puesto que son suficientes unos pocos aminoácidos para constituir un epítipo, basta con que dos proteínas muestren homología parcial en su secuencia de aminoácidos para que pueda existir reactividad cruzada entre ellas. Por tanto, entendemos por “reactividad cruzada” al reconocimiento de distintos antígenos por un mismo anticuerpo IgE.

Los antígenos responsables de la reactividad cruzada entre especies filogenéticamente distantes son los denominados “panalérgenos”, proteínas que cumplen funciones biológicas primordiales (generalmente de defensa), por lo que están muy extendidos y altamente conservados en el reino vegetal. Los más

importantes son los alérgenos homólogos del Bet v 1, las profilinas y las proteínas de transferencia de lípidos (LTP).

Determinadas sensibilizaciones a aeroalérgenos se relacionan con hipersensibilidad a alimentos. A estas asociaciones se las denomina “síndromes” y están basadas en la reactividad cruzada entre antígenos de especies taxonómicamente distantes¹.

PANALÉRGENOS

- Alérgenos homólogos del Bet v 1: son un grupo de proteínas de defensa (proteínas relacionadas con la patogénesis, PRP-10) que actúan como alérgenos mayores en el centro y norte de Europa. La sensibilización primaria se produce por vía inhalatoria al exponerse al polen de abedul. Se asocia a alergia a rosáceas –manzana fundamentalmente– y otros alimentos de origen vegetal. La sintomatología característica asociada con la sensibilización a esta familia de alérgenos es el síndrome de alergia oral².

El Bet v 1 presenta alta homología con los alérgenos principales del avellano, del aliso y del castaño³. Igualmente, encontramos homólogos del Bet v 1 en la manzana (Mal d 1), en la avellana (Cor a 1), en la pera (Pir c 1), en la cereza (Pru av 1) o en el apio (Api g 1)⁴.

- Profilina: es una proteína asociada al citoesqueleto, presente en las células eucariotas y con un importante papel en el crecimiento celular y en la germinación del polen. Se han identificado profilinas en polen de abedul (Bet v 2), olivo, gramíneas y artemisa, con alta homología entre ellas. Asimismo, están implicadas en la alergia a soja, naranja (Cit s 2) o melón (Cuc m 2), y en la mayoría de los casos provocan un síndrome de alergia oral⁵.
- LTP: son proteínas de defensa y constituyen una familia de panalérgenos con relevancia en alimentos vegetales y pólenes. Su resistencia a la digestión proteolítica hace que se asocien con síntomas sistémicos y graves. La LTP del me-

locotón (Pru p 3) es el prototipo de esta familia de alérgenos, y todas las demás presentan gran similitud con ella, lo que explica la reactividad cruzada entre alimentos de origen vegetal. Estas proteínas se han identificado en alimentos como frutas, verduras, frutos secos y cereales, así como en el látex⁶. Igualmente, encontramos LTP en diversos pólenes. Las de *Artemisia vulgaris* y *Platanus acerifolia* presentan alta similitud con Pru p 3, y manifiestan la reactividad cruzada polen-frutas⁷.

- Tropomiosina: es el alérgeno fundamental de los mariscos (crustáceos y moluscos). La mejor estudiada es la de la gamba (Pen a 1), que interviene en la contracción muscular de vertebrados e invertebrados. Se han identificado tropomiosinas en distintos tipos de crustáceos y moluscos, ácaros (Der p 10, Der f 10), nematodos y cucarachas, que guardan gran similitud entre sí. Son los panalérgenos responsables de la asociación de la alergia respiratoria a ácaros y la alergia a crustáceos y/o moluscos, aunque, dado que la tropomiosina es un alérgeno menor de los ácaros, la mayor parte de los pacientes alérgicos a ácaros toleran los mariscos⁸.
- Parvalbúmina: es el alérgeno mayor del pescado. Son proteínas musculares que controlan el flujo de calcio en el sarcoplasma a través de la membrana celular en peces y anfibios. La parvalbúmina del bacalao (Gad c 1) fue la primera en ser estudiada. La similitud con las parvalbúminas de otros pescados y anfibios explicaría la reactividad cruzada entre ellas. El antígeno recombinante de carpa rCyp c 1, obtenido por ingeniería genética, presenta propiedades análogas a los extractos de bacalao, atún y salmón, por lo que resulta una herramienta eficaz en el diagnóstico de alergia a pescados⁹.
- Vicilina: es una de las principales proteínas de reserva de las leguminosas, responsables de la reactividad cruzada entre legumbres. El primer alérgeno aislado y caracterizado parcialmente en las legumbres fue el alérgeno principal del cacahuete, el Ara h1 (vicilina).

Las manifestaciones clínicas de la alergia a legumbres abarcan desde el síndrome de alergia oral, urticaria, angioedema, rinitis y asma, hasta anafilaxia e incluso la muerte.

SÍNDROMES

- Síndrome látex-frutas: actualmente, la alergia al látex está reconocida como un problema médico creciente. Se ha descrito la asociación de la alergia al látex y a diversas frutas como plátano, castaña, aguacate o kiwi, por lo que se ha propuesto la existencia de un síndrome látex-frutas¹⁰. Las quitinasas de tipo I con un dominio heveína N-terminal reaccionan de forma cruzada con el alérgeno principal del látex (Hev b 6), por lo que son los panalérgenos mayores responsables del síndrome látex-frutas¹¹.
- Síndromes abedul-rosáceas y gramíneas-rosáceas: se han descrito tres estructuras responsables de la reactividad cruzada en la alergia a rosáceas: alérgenos homólogos de Bet v 1, profilinas y LTP. En los pacientes alérgicos a rosáceas que presentan una polinosis asociada se encuentran implicados los alérgenos homólogos de Bet v 1 y las profilinas. Las LTP se han identificado en pacientes con alergia a rosáceas con o sin polinosis, pero son los únicos alérgenos que se han identificado en los alérgicos a estas frutas que no presentan una alergia al polen asociada.
- Síndrome abedul, apio, zanahoria, artemisa: se manifiesta con síntomas variables, desde el síndrome de alergia oral hasta reacciones sistémicas graves. Fundamentalmente, están implicadas las profilinas.
- Síndrome ave-huevo: es causado por sensibilización a la albúmina sérica del pollo (α -livetina), también presente en la yema del huevo. El síndrome se caracteriza por el desarrollo de síntomas respiratorios y digestivos tras la ingestión de huevos o tras el contacto con antígenos de aves.

Generalmente, primero se sensibilizan a proteínas aviares (plumas, excrementos, suero y carne) y, posteriormente, desarrollan hipersensibilidad alimentaria al huevo, aunque a veces ocurre al revés y ésta precede a la sensibilización inhalatoria a proteínas aviares. En este caso se habla de “síndrome huevo-ave”.

REACTIVIDAD CRUZADA ENTRE PÓLENES

La reactividad cruzada entre pólenes de árboles de una misma familia u orden es especialmente significativa. Este hecho también puede ocurrir entre plantas poco relacionadas desde el punto de vista filogenético, lo cual es debido a la presencia de panalérgenos como las profilinas, polcalcinas y β -1-3 glucanasas. Las dos primeras se han identificado prácticamente en todas las especies del reino vegetal, y se ha demostrado su papel en la reactividad cruzada entre abedul y fresno, entre olivo y gramíneas y entre olivo y malezas.

El grado de similitud entre las distintas β -1-3 glucanasas no es tan alto, si bien se han encontrado homólogos en distintos pólenes, como en los de las oleáceas o en el del abedul¹².

Bibliografía

1. Boné J. Roundtable: cross reactions to food allergens. Introduction. *Allergol et Immunopathol.* 2003; 31(3): 139-41.
2. Fernández M. Cross-reactivity between fruit and vegetables. *Allergol et Immunopathol.* 2003; 31(3): 141-6.
3. Valenta R, Breiteneder H, Pettenburguer K, Breitenbach M, Rumpold H, Kraft D, et al. Homology of the major birch pollen allergen, Bet v 1, with the major pollen allergens of alder, hazel and hornbeam at the nucleic acid level as determined by cross-hybridization. *J Allergy Clin Immunol.* 1991; 87: 677-82.

4. Jahn-Schmid B, Radakovics A, Lüttkopf D, Scheurer S, Vieths S, Ebner C, et al. Bet v 1 is the dominant T-cell epitope of the major birch pollen allergen and important for cross-reactivity with Bet v 1-related food allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 116(1): 213-9.
5. López G, Crespo JF, Sánchez R, Sánchez N, Álvarez J, Rodríguez J, et al. Allergenic reactivity of the melon profilin Cuc m 2 and its identification as major allergen. *Clin Exp Allergy.* 2005; 35: 1065-72.
6. Pastorello EA, Vieths S, Pravettoni V, Farioli L, Trambaioli C, Fortunato D, et al. Identification of hazelnut major allergens in sensitive patients with positive double-blind, placebo-controlled food challenge results. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109: 563-70.
7. Enrique E, Cisteró A, Bartolomé B, Alonso R, San Miguel MM, Bartra J, et al. *Platanus acerifolia* pollinosis and food allergy. *Allergy.* 2002; 57: 351-6.
8. Fernández M. Alergia a mariscos. En: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC). *Alergia a alimentos.* Barcelona: EUROMEDICE Ediciones Médicas; 2004. p. 107-26.
9. Swoboda I, Bugajska A, Verdino P, Keller W, Sperr WR, Valent P, et al. Recombinant carp parvalbumin, the major cross-reactive fish allergen: a tool for diagnosis and therapy of food allergy. *J Immunol.* 2002; 168: 4576-84.
10. Blanco C, Almeida L, García A, Figueroa J. El síndrome látex-fruta. En: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC). *Alergia a alimentos.* Barcelona: EUROMEDICE Ediciones Medicas; 2004. p. 169-84.
11. Carrillo T, Blanco C. The implications of latex allergy. *Arch Bronconeumol.* 2000; 36: 425-8.
12. Pomés A, Villalba M. Alérgenos. En: Peláez A, Dávila IJ, editores. *Tratado de Alergología.* 1.ª ed. Madrid: Ergon; 2007. p. 3-26.

RINOCONJUNTIVITIS ALÉRGICA

**Ana Burgos Montero, Carmen Segura Sánchez,
Irán Sánchez Ramos**

SUPERVISOR: Pedro Guardia Martínez

Servicio de Inmunología y Alergia
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

La rinoconjuntivitis alérgica (RCA) es una inflamación de la mucosa nasal y de la conjuntiva, mediada por la inmunoglobulina E (IgE) tras la exposición al alérgeno. Se caracteriza por rino-rrea anterior y/o posterior, estornudos, bloqueo nasal, prurito oculonasal y epífora, síntomas que persisten más de 1 hora durante 2 días o más¹.

La RCA se considera intermitente o persistente, según la duración de los síntomas, y leve o moderada-grave, en función de la severidad de los mismos² (fig. 1).

EPIDEMIOLOGÍA

La RCA fue el principal motivo de consulta según *Alergológica 2005* (55,5% del total de los casos). Las consultas por esta patología han duplicado a las realizadas por asma bronquial, segundo motivo de consulta. Destaca que el 20,4% de los pacientes consultaban a la vez por ambas enfermedades³.

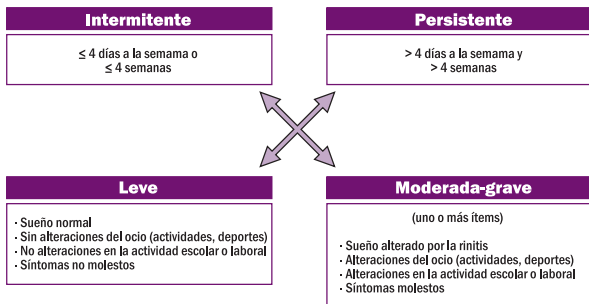


Figura 1. Clasificación de la rinitis según, guía *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA).

Esta enfermedad tiene una gran repercusión en la calidad de vida de los pacientes y constituye una de las principales causas del absentismo laboral. Así mismo, provoca un importante impacto económico, tanto en costes directos en recursos sanitarios, como en costes indirectos en pérdida de productividad, éstos más difíciles de cuantificar y probablemente infravalorados.

DESENCADENANTES

Los aeroalérgenos más frecuentemente involucrados en la rinitis alérgica son:

- Alérgenos de interior: son principalmente ácaros, epitelios de perro y gato, insectos (por ejemplo, cucarachas) y hongos (*Penicillium*, *Aspergillus*, etc.).
- Alérgenos exteriores: entre los más importantes se incluyen pólenes (gramíneas, parietaria, olivo, etc.) y mohos (*Alternaria*, *Cladosporium*, etc.).
- Alérgenos ocupacionales: descritos en determinados profesionales (panaderos, carpinteros, trabajadores de laborato-

rios en contacto con animales de experimentación, pintores, etc.). Entre determinadas poblaciones de riesgo, como los profesionales sanitarios, destaca con especial importancia el látex.

FISIOPATOLOGÍA

Las principales células involucradas en la inflamación que caracteriza a la RCA son los linfocitos, mastocitos, eosinófilos y neutrófilos. Los alérgenos en la fase de sensibilización son procesados por las células presentadoras de antígenos (CPA), las cuales inducen a los linfocitos Th2 a producir citocinas que estimulan la síntesis por parte de los linfocitos B y de la IgE específica, que se fija a su receptor en los mastocitos. En las sucesivas exposiciones, los anticuerpos IgE se unen al alérgeno, lo que provoca la activación celular con liberación de mediadores y participación de otras células inflamatorias⁴.

DIAGNÓSTICO

Como ya se ha indicado, la RCA es el principal motivo de consulta. Se puede resolver en un solo acto mediante historia clínica, exploración física y pruebas cutáneas.

- Historia clínica: se precisa la intensidad de los síntomas (prurito oculonasal, epífora, rinorrea, congestión nasal...) y las características de la secreción nasal. Es importante correlacionar estos síntomas con la estacionalidad y los periodos entre las crisis.
- Exploración objetiva: incluye rinoscopia anterior, con la que se valora el aspecto de la mucosa y la posible existencia de pólipos o tumores; exploración faríngea, para identificar el posible goteo postnatal; y auscultación cardiorrespiratoria.
- Pruebas cutáneas (*prick test*): es el método más rápido y económico para el diagnóstico etiológico de la RCA.

- IgE específica: guarda correlación con el *prick test*, de modo que suele solicitarse cuando éste no es viable debido a que el paciente se está medicando o a que presenta afectación cutánea. Es menos sensible con posibles falsos positivos y negativos, por lo que se considera un método complementario a las pruebas cutáneas, a las que en ningún caso sustituye.
- Provocación nasal específica: puede realizarse cuando existe discrepancia entre clínica y pruebas complementarias, en alergia ocupacional y para la confirmación diagnóstica en pacientes polisensibilizados.
- Rinomanometría anterior activa: utilizada para establecer la variación estacional de los síntomas, en el estudio de la hiperreactividad nasal, para la valoración objetiva del tratamiento intranasal, en el seguimiento de test de provocación nasal y para medir la resistencia nasal unilateral⁵.
- Otras pruebas diagnósticas menos empleadas son la determinación de la IgE total, con la que se obtienen valores normales en la mitad de los pacientes, o la determinación de eosinófilos en moco nasal, que no son patognomónicos de la RCA (también se aprecian en el síndrome de rinitis no alérgica con eosinofilia, en la poliposis nasal, en la sinusitis crónica, en la sinusitis fúngica y en el asma) o en sangre (sin embargo, en la rinitis alérgica no suele encontrarse eosinofilia periférica salvo cuando se asocia a asma bronquial).
- Determinación de óxido nítrico nasal: es útil para la diferenciación de la rinosinusitis eosinofílica hiperplásica de la rinosinusitis crónica inespecífica, así como para la monitorización del curso clínico de la poliposis nasal.

TRATAMIENTO

El enfoque terapéutico de la RCA incluye el control de la exposición al alérgeno, el tratamiento farmacológico y la inmunoterapia específica⁶.

- Medidas de evitación: los diferentes metaanálisis han demostrado que las medidas de saneamiento y evitación son eficaces en la reducción de los niveles de alérgenos, pero no tanto en la reducción de los síntomas⁷.
- Tratamiento farmacológico: detallado en la guía *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA), es la medida la más seguida y recomendada (fig. 2). Se abordará con más precisión en el capítulo correspondiente.
- Inmunoterapia (ver capítulo 35): es el único tratamiento que puede alterar el curso natural de la enfermedad, al evitar la progresión de rinitis en asma, así como el desarrollo de nuevas sensibilizaciones⁸, por lo que, en nuestra opinión, debe plantearse desde fases precoces.

La inmunoterapia se considera indicada en el tratamiento etiológico de la RCA mediada por la IgE; en ella deben usarse productos estandarizados y cuantificados adecuados⁹. Con la inmunoterapia subcutánea (ITSC) se obtiene una me-

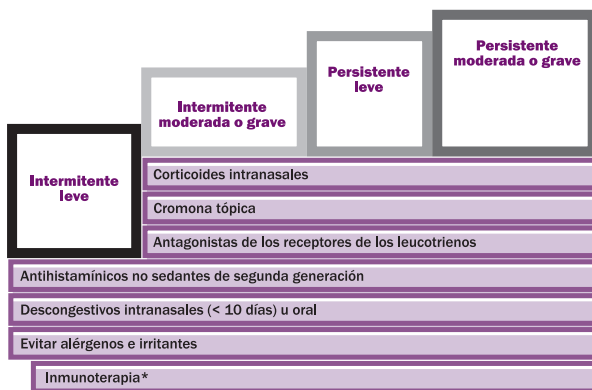


Figura 2. Tratamiento farmacológico de la rinitis alérgica.

*Modificado de la guía ARIA. Desde nuestro punto de vista la inmunoterapia debe plantearse desde fases iniciales.

jería clínica y una significativa reducción en el uso de medicación en los pacientes con RCA.

La eficacia clínica de la ITSC está confirmada en 75 estudios doble ciego controlados con placebo, en los que la categoría de evidencia, el grado de recomendación a basado en evidencias la e Ib con alérgenos de abedul, gramíneas, olivo, ciprés, parietaria, artemisia, cedro, epitelio de gato, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Alternaria* y *Cladosporium*⁸.

Existen otras vías de administración como la inmunoterapia sublingual (ITSL), actualmente aceptada por la Organización Mundial de la Salud como una vía alternativa válida. Estudios recientes han demostrado una clara respuesta con dosis efectivas de la ITSL que equivalen a una o dos veces la dosis mensual de la ITSC, administrada diaria o semanalmente¹⁰.

Existen dos metaanálisis sobre la eficacia de la ITSL con nivel de evidencia Ia (grado de recomendación A) en adultos con rinitis por gramíneas¹¹.

La ITSC se administra en dos fases:

- Inicio: rápido (de 1 a 3 días), agrupado o *cluster* (de 2 a 4 semanas), convencional (de 3 a 4 meses).
- Mantenimiento: intervalos de 4 a 8 semanas durante 3 a 5 años generalmente.

Las pautas agrupadas (*cluster*) son seguras y reducen considerablemente el número de visitas a unidades de inmunoterapia, al conseguir una disminución de las reacciones sistémicas inmediatas, aunque pueden aparecer reacciones sistémicas tardías, mayoritariamente de tipo cutáneo¹².

Bibliografía

1. Bousquet J, Khaltaer N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Williams D, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008; 63(Suppl 86): 8-160.

2. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, in collaboration with the World Health Organization. Allergic Rhinitis and its impact on Asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108(5) part 2: 1475-3335.
3. Navarro AM. *Alergológica* 2005. Madrid: Luzán 5. 2006. p. 3.
4. Peláez A, Morales C. En: Peláez A, Dávila IJ, editores. *Tratado de Alergología*. 1.ª ed. Madrid: Ergon. 2007; 28: 493-516.
5. González R. En: *Rinitis Alérgica. Mecanismos y tratamientos*. Barcelona: MRA; 2004; 18: 241-54.
6. Navarro A, et al. En: *Manual de Alergología*. Ed. GlaxoSmithKline; 2007; 8: 209-23.
7. Terrehorst Y, et al. Evaluation of impermeable covers for bedding in patients with allergy rhinitis. *NEJM.* 2003; 349: 237-46.
8. Álvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canónica GW, Durham, SR, Mailing HJ, Valovirta E. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy.* 2006; 61(82).
9. Cox L, Li JT, Nelson H, Lockey R. Allergen immunotherapy: A practice parameter second update. *JACI.* 2007; 120, 3(Suppl 1): 25-85.
10. Linda Cox. Sublingual immunotherapy and allergic rhinitis. *Current Allergy Asthma Respiratory.* 2008; 8(2): 102-10.
11. Álvarez E, Berges P. *Inmunoterapia sublingual de alérgenos: evaluación crítica. Ponencias Alergoaragón, 2006.*
12. Fernández-Távora L, Guardia P, Díaz de Durana A. Manejo práctico de inmunoterapia (II). En: *Tratado de Alergología*. 1.ª ed. Madrid: Ergon. 2007; 21: 387-95.

RINITIS Y CONJUNTIVITIS NO ALÉRGICAS. OTITIS MEDIA SEROSA

Armando Bueso Fernández, John García Loria

SUPERVISORA: Matilde Rodríguez Mosquera

Servicio de Alergología

Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid

RINITIS NO ALÉRGICAS

Las rinitis no alérgicas (RNA) provocan la inflamación del revestimiento interno de la nariz, caracterizada por la aparición de síntomas nasales agudos o crónicos, no mediada por la inmunoglobulina E (IgE), con anomalías estructurales o enfermedades sistémicas¹. Podemos ver su clasificación en la tabla I.

Diagnóstico

- Clínico: rinorrea, estornudos, prurito nasal, congestión y drenaje retronasal.
- Laboratorio: las pruebas, tanto las cutáneas frente a aeroalérgenos como la determinación de la IgE específica frente a alérgenos en sospecha, deberán ser negativas.
- Endoscopia nasal: si ésta fuera posible, se realiza un frotis nasal para determinar la presencia de eosinófilos. En el síndrome de RNA con eosinofilia (NARES) pueden encontrarse eosinófilos en la mucosa y en las secreciones nasales; en

Tabla I. Clasificación de las rinitis no alérgicas¹ (RNA)

RNA inflamatoria

1. Infecciosas:

> Agudas:

- Resfriado común o coriza
- Formas especiales: vestibulitis, rinitis aguda gripal, rinitis gonocócica del recién nacido.
- Otras: erisipela, impétigo, difteria, enfermedades exantemáticas

> Crónicas:

- Inespecíficas: rinitis crónica hipertrófica, rinitis crónica atrófica
- Específicas: tuberculosis nasal, lepra nasal, sífilis nasal, rinoescleroma
- Otras: difteria, sarcoidosis, hongos, protozoos, insectos

2. No infecciosas: rinitis no alérgica con eosinofilia, poliposis nasal, rinitis ocupacional, mastocitosis nasal.

RNA no inflamatoria

Rinitis idiopática, rinitis gustatoria, rinitis hormonal, rinitis yatrogénica

estos casos, la biopsia nasal resulta más eficaz que el frotis para encontrar eosinófilos¹.

- Pruebas de imagen: radiografía simple de senos paranasales ante sospecha de afectación de los senos y, si ésta no es concluyente o hay sospecha de poliposis nasosinusal o de sinusitis etmoidal, está indicada la tomografía computarizada de senos.

Tratamiento

(La farmacoterapia será desarrollada en el capítulo 36)

- El resfriado común o coriza, al ser de etiología viral (rinovirus y coronavirus), se trata con antihistamínicos, anticolinérgicos, antiinflamatorios, descongestivos orales o nasales tópicos (no sobrepasar 4-7 días de tratamiento), bromuro de ipratropio tópico (antisecretor) y medidas locales (lavados nasales, humedad ambiental...). No están indicados los antibióticos salvo sospecha de etiología bacteriana.

- La rinitis aguda gripal, causada por *Mixovirus influenzae*, se trata igual que el resfriado común, pero también se puede dar amantadina o zanamivir en fases muy iniciales. Se recomienda vacunación antigripal en grupos de riesgo.
- Otra rinitis de menor frecuencia en nuestro medio es la gonocócica del recién nacido, contraída a través del canal del parto y tratada con penicilina².
- La rinitis crónica hipertrófica, secundaria a virus/bacterias residentes habituales de la vía respiratoria superior, se trata con lavados nasales reiterados para lavar las secreciones. En caso de reagudización, se administran corticoides tópicos y antibióticos orales y, en casos graves, se interviene quirúrgicamente.
- La ocaña consiste en la atrofia de la mucosa nasal y del hueso subyacente de etiología desconocida. Su tratamiento es paliativo con lavados nasales, vitamina A y gotas aceitosas².
- Las rinitis infecciosas crónicas específicas se tratan según el agente etiológico (tuberculosis, lepra, sífilis...).
- El rinoscleroma es una enfermedad granulomatosa producida por *Klebsiella rhinoscleromatis* y se asocia a malas condiciones higiénicas. Se trata con quinolonas (ciprofloxacino).
- El NARES anteriormente se denominaba "rinitis intrínseca". El tratamiento debe realizarse con ciclos de corticoides tópicos intranasales asociados o no con antihistamínicos tópicos o sistémicos. Si los síntomas son muy intensos, se pueden usar vasoconstrictores tópicos nasales u orales en pautas cortas y, en caso de que el paciente no responda al tratamiento, se puede realizar una pauta de corticoides orales durante un período máximo de 2 semanas. En casos de hipertrofia importante de cornetes junto con sintomatología muy intensa está indicada la resección quirúrgica del cornete inferior.
- La poliposis nasal se asocia a asma y a fibrosis quística. También puede presentarse en el seno de asma, poliposis e intolerancia a ácido acetilsalicílico (tríada ASA). El tratamiento médico se basa en el empleo de corticoides tópicos nasales

y antihistamínicos y, cuando éste no resulta efectivo, está indicado el tratamiento quirúrgico (polipectomía) a pesar de la alta tasa de recidivas. Cuando el pólipo es antrocoanal, también está indicada la polipectomía como primera opción².

- La rinitis ocupacional se produce como consecuencia de la exposición a sustancias volátiles presentes en el ambiente de trabajo que actúan como irritantes de la mucosa nasal (por ejemplo, disolventes o sales de platino). La evitación o el cambio de ambiente laboral son el único tratamiento curativo posible.
- La mastocitosis nasal consiste en un infiltrado mastocitario de la mucosa sin eosinófilos. Al desconocerse su etiología, su tratamiento se basa en corticoides tópicos y/o sistémicos.
- La rinitis se denomina “idiopática o vasomotora” cuando predomina la obstrucción y “colinérgica” cuando lo hace la hipersecreción nasal. Se produce por disfunción vascular o neurogénica de la mucosa nasal, lo que condiciona una hiperrespuesta de la mucosa nasal a estímulos inespecíficos (olores, aire acondicionado, cambios de temperatura, contaminación...). El tratamiento consiste en la aplicación de descongestionantes orales o tópicos (en periodos no superiores a 7 días, debido al riesgo de desarrollar rinitis medicamentosa), anticolinérgicos tópicos, corticoides tópicos y antihistamínicos¹. Si no hay respuesta al tratamiento médico, resulta muy eficaz el tratamiento quirúrgico (turbinectomía, radiofrecuencia, etc.)².
- La rinitis yatrogénica puede deberse a rebote (abuso de vasoconstrictores tópicos), a medicación sistémica (antidépresivos, β -bloqueantes, antihipertensivos, parasimpaticomiméticos) o por abuso de drogas inhaladas (tabaco, cocaína) que producen atrofia y congestión de la mucosa.
- Otras rinitis son la gustatoria, producida por estimulación de ciertos alimentos (picantes, vinagre, especias...) de los receptores parasimpáticos nasales y sensitivos de la orofaringe; y la hormonal, producida ante cambios hormonales

(ciclo menstrual, pubertad, anticonceptivos, gestación, hipotiroidismo, acromegalia...). Su tratamiento es etiológico. Se ha observado empeoramiento con el aumento de los niveles de estrógenos.

CONJUNTIVITIS NO ALÉRGICAS

Las conjuntivitis no alérgicas consisten en la inflamación de la conjuntiva ocular de causa no mediada por la IgE. No siguen un patrón estacional y adolecen de un aumento de la IgE específica sérica. Su clasificación se expone en la tabla II¹.

Tabla II. Clasificación de las conjuntivitis no alérgicas (CNA)

CNA infecciosas

- > Conjuntivitis bacteriana aguda
- > Conjuntivitis del recién nacido: gonocócica, estafilocócica y neumocócica, herpética, de inclusión (serotipos A-C y D-K)
- > Conjuntivitis virales: fiebre adenofaringoconjuntival, queratoconjuntivitis epidémica, queratoconjuntivitis hemorrágica epidémica

CNA tóxicas

CNA sicca

Tratamiento

Las conjuntivitis infecciosas pueden aparecer a cualquier edad y frecuentemente son bilaterales. Cursan con intensa hiperemia. Pueden presentar secreción acuosa o mucopurulenta, si la etiología es vírica (infiltrado monocítico) o bacteriana (infiltrado polimorfonuclear), respectivamente. La presencia de adenopatía preauricular y queratitis son típicas de la infección vírica³. El tratamiento será etiológico en las bacterianas, aunque la tendencia más generalizada es usar antibióticos de forma empírica: colirios

de tobramicina durante el día y en pomada durante la noche, asociado a antiinflamatorios no esteroideos tópicos. También se usan colirios con asociaciones antibióticas como neomicina-polimixina-bacitracina o trimetoprim-polimixina.

Las queratoconjuntivitis tóxicas e irritativas⁴ son producidas por medicamentos (nitrato de plata antes usado en la oftalmía neonatorum), naftaleno, cloroformo, cuerpos extraños, lentes oculares, microtraumas, etc. Según el contacto con el irritante, la afectación puede ser unilateral o bilateral. Cursan con ojo rojo, prurito, sensación de cuerpo extraño y quemosis. El exudado suele ser acuoso. El tratamiento consiste en retirar la causa y aplicar antibióticos tópicos asociados o no con corticoides (por ejemplo neomicina-prednisona), lágrimas artificiales o lubricantes oculares.

El síndrome seco o queratoconjuntivitis sicca³ puede cursar con leve prurito y es bilateral. La hiperemia es menos intensa que en la conjuntivitis alérgica, el exudado es seromucoso, y la citología, rica en linfocitos. Se trata con lágrimas artificiales/lubricantes. En casos de sobreinfección bacteriana, se aplicarán colirios antibióticos.

OTITIS MEDIA SEROSA

La otitis media serosa es un trastorno inflamatorio crónico de la mucosa del oído medio. Se caracteriza por la presencia de colección líquida de más de 3 meses de duración, sin que aparezcan signos de inflamación aguda en la exploración⁵. Recibe diversas denominaciones: "secretora", "catarral crónica", "media catarral", "con efusión", "con trasudado" o "exudativa". Se trata de una enfermedad fundamentalmente infantil, con predominio en niños escolarizados. Otros desencadenantes pueden ser el reflujo gastroesofágico y la prematuridad.

Etiopatogenia

Es importante el papel que juega la inflamación crónica, así como las infecciones recurrentes que la perpetúan y el funciona-

miento de la ventilación del oído medio. Se genera una presión negativa, con la consiguiente trasudación de un fluido acuoso y siempre con integridad del tímpano. Podría existir correlación entre otitis seromucosa y rinitis alérgica –factores de riesgo recíprocos–, si consideramos que el oído medio forma parte de la vía respiratoria (“una vía respiratoria, una enfermedad”).

Clínica

La clínica consiste en una hipoacusia de transmisión, con sensación de bloqueo del oído, autofonía, acúfenos y, ocasionalmente, pinchazos, aunque en los niños puede ser asintomático y constituir una causa de trastornos en el desarrollo del habla y en la vida escolar⁶.

Diagnóstico

El diagnóstico es fundamentalmente clínico. Se realiza mediante una historia clínica detallada y la exploración otoscópica con la pérdida de transparencia del tímpano, que adopta un aspecto más grueso y abombado, sin pérdida de relieves. En la otoscopia neumática se observan alteraciones, tanto morfológicas como de movilidad del tímpano (tabla III).

Tabla III. Diagnóstico diferencial entre otitis media aguda (OMA) y exudativa (OME)

| | Otalgia Fiebre Irritabilidad | Exudado | Membrana opaca | Membrana llena | Disminución de la movilidad | Pérdida auditiva |
|-----|------------------------------------|----------|-------------------|-----------------------|-----------------------------------|---------------------|
| OMA | Presente | Presente | Presente | Probable | Presente | Presente |
| OME | Ausente | Presente | Probable | Usualmente ausente | Presente | Usualmente |

Tratamiento

Actualmente, no hay tratamiento curativo eficaz. Sólo se dispone de arsenal terapéutico para resolver el episodio secretor o infeccioso (esteroides orales e intranasales tópicos, antibióticos, antihistamínicos, mucolíticos, etc.). La colocación de tubos de drenaje transtimpánico sigue siendo el método más eficaz para la resolución de la hipoacusia y de las otitis medias agudas de repetición, siempre a corto plazo.

Bibliografía

1. Fernández B. Rinitis no alérgica. En: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC). Tratado de Alergología. Barcelona: SEAIC. 2007; I: 517-28.
2. Sancho Serrano EM, Escorial Sanz O, Sebastián Cortés JM, Vallés Varela H. Rinitis Agudas y crónicas inespecíficas y específicas. En: Baragaño L. Manual del residente de ORL y patología cérvico-facial. Madrid: IM&C. 2002; II; 1049-59.
3. International Management Working Group-International Consensus Report on the Diagnosis and Management of Rhinitis. Allergy. 1994; 49: 1-34.
4. López M. Patología alérgica ocular. Tiempos Médicos. 2008; 646: 23-42.
5. Del Cuvillo A. Otitis media serosa. En: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC). Tratado de Alergología. Barcelona: SEAIC. 2007; I: 581-94.
6. Perelló Scherdel E, Lorente Guerrero J, Maeso Riera J. Casamitjana Claramunt. Atlas de Diagnóstico y Tratamiento en Otorrinolaringología.

TOS CRÓNICA O PERSISTENTE

Teresa Macías Murelaga, Ana Martínez Arcediano

SUPERVISOR: Isidro Liarte Ruano

Servicio de Alergología
Hospital de Cruces. Vizcaya

INTRODUCCIÓN

La tos es el principal mecanismo para la movilización de secreciones, cuerpos extraños y factores irritantes en el aparato respiratorio, que se lleva a cabo con una espiración explosiva tras el cierre de la glotis.

Los receptores de la tos se localizan mayoritariamente en la laringe, en la tráquea, en la carina y en los bronquios. Hay dos tipos de receptores: los mecanorreceptores, que se activan por partículas inhaladas, moco y broncoespasmo; y los nociceptores, responsables de la tos por mediadores químicos como la bradicinina y la capsaicina. Los mismos estímulos que generan tos son los responsables del broncoespasmo. Por sus características, la tos puede ser húmeda o seca, y en función de su duración, la tos se clasifica en:

- Tos aguda: se resuelve en un periodo de tiempo menor a 3 semanas.
- Tos subaguda: oscila entre 3 y 8 semanas.
- Tos crónica: persiste más de 8 semanas.

La tos crónica o persistente se define en función de su tiempo de duración. Para la mayoría de autores, la tos ha de persistir más de 3 semanas, mientras que otros consideran que la duración ha de ser superior a las 8 semanas¹. Por ello podemos señalar que el concepto sobre la duración de la tos persistente es un tanto arbitrario. Una duración de 3 semanas excluye muchas infecciones virales no complicadas, pero una tos postinfecciosa puede persistir hasta 6 semanas.

En resumen, catalogaremos la tos crónica o persistente como la que se presenta como síntoma aislado durante 3-8 semanas en un paciente sin antecedentes patológicos o con patología sin relación con la tos y con radiografía (Rx) de tórax normal.

ETIOLOGÍA DE LA TOS PERSISTENTE

Los trabajos sobre la tos crónica son clásicos. Entre otros, es pionero el realizado por R. S. Irwin et al. en 1981² sobre el rendimiento de un protocolo diagnóstico de la tos persistente basado en criterios anatómicos. Se llevó a cabo en 49 pacientes consecutivos sin seleccionar, que representaban el 10,3% de los pacientes adultos consultados en un periodo de 11 meses. El 82% de las causas de tos correspondían a los diagnósticos de goteo postnatal (rinitis/sinusitis), asma y reflujo gastroesofágico. Los trabajos posteriores, tanto de Irwin como de otros autores, dan unos resultados similares con matizaciones³.

En la actualidad, las causas mayoritarias identificadas de tos crónica del adulto, descartando el tabaquismo y la toma de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), y con una radiografía de tórax normal, son el goteo postnasal (GPN), el reflujo gastroesofágico (RGE), el asma y la bronquitis eosinofílica. Es importante tener en cuenta que en el 25% de los pacientes existirán varias patologías asociadas que causen la tos.

En la tabla I se resumen los trabajos clásicos sobre la tos crónica. En ella, los diagnósticos de GPN, RGE y asma se presentan en bloque, y constituyen entre el 34% y el 86% de las causas de tos.

Su desglose nos da los siguientes rangos de prevalencia: GPN 8-87%, RGE 10-40% y asma 20-33%. En el 10-20% de los casos no se encuentra la causa.

En los últimos trabajos, se incorpora el diagnóstico de bronquitis eosinofílica, lo que ha provocado una disminución del porcentaje de casos atribuidos al asma (*cough-variant asthma*).

En la edad pediátrica, a estas causas podríamos añadir otras como la inhalación de cuerpos extraños, los anillos vasculares o la tos psicógena. No obstante, en este capítulo nos centraremos en el paciente adulto.

Hemos de tener en cuenta otras patologías como tumores pulmonares, enfermedades del mediastino o aneurismas, que debutan sólo con tos.

Tabla I. Estudios clásicos sobre la tos crónica

| Estudio/año | Irwin et al./1981 | Poe et al./1982 | Puolijoki et al./1989 | Irwin et al./1990 | Brightling et al./1999 | Ayik et al./2003 |
|-------------------------|-------------------|-----------------|-----------------------|-------------------|------------------------|------------------|
| Número de pacientes | 49 | 109 | 198 | 102 | 91 | 39 |
| GPT, ERG asma | 82% | 44% | 34% | 86% | 47% | 44% |
| Bronquitis eosinofílica | 0 | 0 | 0 | 0 | 13% | 31% |
| Postinfecciosa | 0 | 25% | 15% | 0 | 13% | 5% |
| EPOC | 12% | 12% | 4% | 5% | 7% | 0 |
| Mixto | 6% | 19% | 47% | 9% | 20% | 20% |

GPT, goteo postnasal; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERGE, enfermedad por reflujo gastroesofágico;

PRINCIPALES CAUSAS DE TOS PERSISTENTE

En la tabla II se exponen las principales causas de la tos crónica.

Fármacos inhibidores de la enzima convertora de angiotensina

Actualmente, se sabe que la administración de estos fármacos puede desencadenar tos. La tos secundaria a la toma de IECA debuta tanto en los primeros días de tratamiento como meses después⁴.

Estos medicamentos inhiben la enzima convertora de la angiotensina, lo que a su vez provoca una inhibición de la degra-

Tabla II. Esquema del diagnóstico y tratamiento de las principales causas de tos crónica

| | GOTEO POSTNASAL | REFLUJO GASTROESOFÁGICO | ASMA | BRONQUITIS EOSINOFÍLICA |
|--|---|---|---|--|
| Sospecha diagnóstica | Anamnesis (-) TOS (estornudos, rinorrea y/o congestión nasal) | Anamnesis (-) TOS (regurgitación, ardor, dolor retroesternal) | Anamnesis (-) TOS (sibilancias, disnea) | Anamnesis TOS |
| | Rinoscopia + Faringoscopia | Endoscopia pH-metría 24 horas | Antecedentes de atopia Auscultación pulmonar | Auscultación pulmonar |
| | Prick con neumoalérgenos | | Prick con neumoalérgenos | Prick con neumoalérgenos |
| | Rx/TC de senos | | Espirometría basal + PBD (-) Test de metacolina (+) Rx de tórax Test de óxido nítrico | Espirometría basal+ PBD (-) Test de metacolina (-) Rx de tórax Aumento eosinófilos en esputo > 3% |
| Tratamiento empírico - Confirmación | Tratamiento empírico Anti-H1 +/- Descongestionante nasal +/- Antibiótico | Tratamiento empírico Inhibidores de la bomba de protones | Tratamiento empírico Corticosteroide inhalado +/- B ₂ -agonistas | Tratamiento empírico Corticosteroide inhalado +/- |

(-), sin clínica exceptuando tos; PBD, prueba broncodilatadora; Rx, radiografía; TC, tomografía computarizada.

dación de bradiquininas y la cantidad de esta molécula se ve incrementada, estimulándose de este modo el proceso de la tos. En estos casos, cuando se suspende el tratamiento, la tos no siempre desaparece rápidamente, sino que su remisión total puede prolongarse hasta 4 semanas.

Goteo postnasal

Encontramos diferentes orígenes: la rinitis, la nasofaringitis y la sinusitis. Su causa es la irritación de los receptores de la tos en la faringe por las secreciones o el goteo postnatal procedente de la nariz o los senos parasanales⁵.

En muchas ocasiones irá acompañada de sensación de cuerpo extraño en la faringe, con el consiguiente carraspeo constante. Para su diagnóstico comenzaremos con una rinoscopia y faringoscopia simple, y en muchos casos es recomendable también la realización de una tomografía computarizada de senos. El tratamiento consiste, en la utilización de antihistamínicos o corticoides nasales, a los que en el caso de sinusitis se han de sumar antibióticos.

Asma

El asma es un trastorno inflamatorio de las vías respiratorias que se manifiesta con tos, sibilancias, dificultad para respirar, opresión torácica o una combinación de estos síntomas. En niños, es la principal causa de tos crónica o persistente.

El diagnóstico del asma se lleva a cabo mediante la anamnesis, una espirometría basal y una espirometría postbroncodilatación. Dado que es una enfermedad inflamatoria, un marcador de la inflamación puede ser de gran utilidad. En la actualidad se usa el test de óxido nítrico. Sin embargo, cuando sólo se manifiesta con una tos persistente (*cough-variant asthma*), el paciente tiene una auscultación y una espirometría normales, aunque mejora con el mismo tratamiento del asma. La espirometría será normal,

pero no así las pruebas de provocación inespecífica (por ejemplo, con metacolina), que serán positivas a diferencia de las de la bronquitis eosinofílica, entidad con la que habitualmente se confunde, las cuales serán negativas⁶.

Las características principales de esta tos son:

- Empeora durante la noche.
- Se agrava por infecciones.
- Los desencadenantes más frecuentes son el frío, la risa, el llanto, los olores fuertes, el ejercicio y los neumoalérgenos.

El tratamiento se centrará en corticoides inhalados con o sin broncodilatadores. Asimismo, puede ser útil una pauta corta de corticoides orales.

Reflujo gastroesofágico

En este caso, la tos crónica se presenta como el único síntoma sin ir acompañada de sensación de acidez de estómago, ardor, voz ronca o ahogos. Las características principales de esta tos son el empeoramiento durante el día y en posición erecta.

La tos se desencadena por el reflejo esofagotraqueobronquial que genera el ácido en la porción distal del esófago. El RGE puede provocar tos por estimulación de los receptores de la mucosa del esófago dañada, sin necesidad de que exista aspiración pulmonar. La relación entre el RGE y la tos se aborda en un estudio de Irwin et al. en el que se analizan las variaciones del pH esofágico a lo largo del día con los episodios de tos⁷. En otro estudio se comprueba la relación entre el RGE y el broncoespasmo mediante la administración de una bebida ácida y midiendo la respuesta bronquial a la histamina⁸.

Al diagnóstico se llegará con una pH-metría de 24 horas. Si se realiza una esofagoscopia y nos encontramos con una esofagitis, podemos tener bastante certeza de haber encontrado la causa. No obstante, el método diagnóstico más práctico y menos agre-

sivo es el tratamiento antirreflujo específico, como inhibidores de la bomba de protones, procinéticos o anti-H2.

Bronquitis eosinofílica

Es una entidad de reciente aparición que se caracteriza por tos seca o poco productiva, sin otra clínica respiratoria acompañante, con una Rx de tórax normal y que mejora de manera notable con tratamiento de corticoides inhalados. Generalmente, aparece en adultos sin hábito tabáquico.

A diferencia de las del asma, las pruebas de función respiratoria son normales, es decir, no existe variabilidad en la obstrucción del flujo ni hiperreactividad bronquial frente a estímulos como la metacolina. Ambas patologías tienen en común eosinofilia en esputo, aunque la bronquitis eosinofílica supera el 3%⁹.

En pacientes con bronquitis eosinofílica la atopía se presenta en un porcentaje similar al del resto de la población.

El tratamiento consiste en corticoides inhalados con o sin broncodilatadores. Al igual que en el caso del asma, puede ser útil una pauta corta de corticoide oral.

Reflujo laringofaríngeo

Un diagnóstico muchas veces olvidado es el del reflujo laringofaríngeo, es decir, el del reflujo que asciende desde el esófago a través del esfínter superior hacia la garganta.

La faringe, la laringe y los pulmones son más sensibles a la acidez estomacal y a las enzimas digestivas, por tanto, pequeñas cantidades de reflujo hacia estas áreas pueden provocar mayor daño. Muchas veces, este reflujo cursa con tos, como síntoma exclusivo.

En estos casos, la clínica puede dar lugar a distintos cuadros; en alguna ocasión puede darse tos sin ningún otro síntoma¹⁰.

Para su diagnóstico debemos explorar con un laringoscopio y fijarnos en las aritenoides (tras las cuerdas vocales) y en la larin-

ge. Ambas estructuras se presentarán eritematosas e irritadas. En la laringe, además, pueden aparecer úlceras o granulomas.

La prueba adecuada para detectar la enfermedad es la pH-metría.

Sobre el tratamiento, son indicadas medidas higienicodietéticas, junto con procinéticos o inhibidores de la bomba de protones.

Bibliografía

1. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 141(3): 640-7.
2. Irwin RS, Corrao WM, Pratter MR. Chronic persistent cough in the adult: the spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis.* 1981; 123(4 Pt 1): 413-7.
3. Pratter MR. Overview of common causes of chronic cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006; 129(1): 59S-62S.
4. Dicipinigaitis PV. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006; 129(1 Suppl): 169S-173S.
5. Pratter MR. Chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinus diseases (previously referred to as postnasal drip syndrome): ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006; 129(1): 63S-71S.
6. Dicipinigaitis PV. Chronic cough due to asthma: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006; 129(1): 75S-95S.
7. Irwin RS. Chronic cough as the sole presenting manifestation of gastroesophageal reflux. *Am Rev Respir Dis.* 1989; 140: 1294.
8. Poe RH, Harder RV, Israel RH, Kallay MC. Chronic persistent cough. Experience in diagnosis and outcome using an anatomic diagnostic protocol. *Chest.* 1989; 95: 723-8.
9. Brightling CE. Chronic cough due to nonasthmatic eosinophilic bronchitis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006; 129(1 Suppl): 116S-21S.
10. Remacle M, Lawson G. Diagnosis and management of laryngopharyngeal reflux disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006; 14(3): 143-9.

ASMA BRONQUIAL: EVALUACIÓN CLÍNICA Y FUNCIONAL. OTRAS HERRAMIENTAS DE MEDICIÓN

Ruth Llusar Gay

SUPERVISORA: Valentina Gutiérrez Vall de Cabres

Sección de Alergología
Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

INTRODUCCIÓN

La publicación de la tercera edición, revisada, de las *Guidelines for the diagnosis and management of asthma* por parte del National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)¹ recupera la evaluación clínica y funcional clásica, pero se centra en aportar herramientas que permitan describir mejor el grado concreto de afectación en cada momento, así como los riesgos futuros, como marcadores fundamentales de control de la enfermedad. Estas nuevas herramientas se combinan adecuadamente en el concepto de grado de control y constituyen criterios e ítems que se incluyen en la valoración de la gravedad¹.

CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD DEL ASMA

En el momento inicial del diagnóstico, se recomienda clasificar la gravedad del asma en niveles de 1-4 (tabla I) mediante el empleo de datos clínicos y de medidas objetivas de función pulmonar, de forma idéntica a la versión previa de las guías del NHLBI. La gravedad viene determinada por los marcadores habi-

Tabla I. Clasificación de la gravedad del asma

| Gravedad del asma | Días con síntomas | Noches con síntomas | Síntomas durante esfuerzo | Función pulmonar |
|----------------------|-------------------|---------------------|---------------------------|--|
| Leve intermitente | ≥ 2/semana | ≥ 2/mes | ≥ 2/semana | FEV ₁ o FEM ≥ 80% pred.; var. FEM < 20% |
| Leve persistente | 3-6/semana | 3-4/mes | 3-6/semana | FEV ₁ o FEM ≥ 80% pred.; var. FEM: 20-30% |
| Moderada persistente | A diario | ≥ 5/mes | A diario | FEV ₁ 60-80% pred.; var. FEM < 30% |
| Grave persistente | Continuamente | Frecuentes | Continuamente | FEV ₁ o FEM ≤ 60% pred.; var. FEM > 30% |

FEM, flujo espiratorio máximo; FEV₁, volumen espiratorio forzado en el primer segundo; % pred, porcentaje del predictivo; var, variaciones circadianas.

tuales de afectación (frecuencia de los síntomas, uso de medicación de rescate y función pulmonar), pero la frecuencia de las exacerbaciones que requieren corticoides orales se incorporan como un parámetro que valora el riesgo. La gravedad se asocia con el tratamiento adecuado, las visitas, las exploraciones complementarias y las necesidades de educación, lo que constituye un plan de acción.

A pesar de la creciente atención en las recomendaciones del NHLBI, la contribución relativa de los síntomas y los datos de la función pulmonar a cada uno de los niveles de gravedad no parece evidente, y este extremo debería clarificarse, puesto que la elección del tratamiento depende directamente de la precisa determinación del grado de gravedad. La subestimación de la misma resultará en un tratamiento subóptimo y en una mayor morbilidad. Parece que los médicos tendemos a infravalorar los síntomas de asma³ y que existe escaso acuerdo entre los clínicos cuando se trata de clasificar la gravedad del acuerdo con las guías del NHLBI⁴.

FRECUENCIA DE LOS SÍNTOMAS Y USO DE LA MEDICACIÓN DE RESCATE

Un problema que se plantea es la cuantificación de la frecuencia de los síntomas y su alivio. Este dato se puede obtener preguntando a los pacientes bien retrospectivamente, o bien prospectivamente, solicitándoles que completen un diario de síntomas. Recientemente se ha comparado la utilidad de estas dos estrategias a 2 semanas vista y parece que con la cuantificación retrospectiva los pacientes tienden a subestimar la frecuencia de los síntomas en el asma². Parece necesario unificar el procedimiento para reducir las variaciones en la aplicación de las recomendaciones.

Las limitaciones evidentes, en cuanto a la fiabilidad, que representan los métodos que se basan en información aportada por el paciente o sus padres, también pueden afectar a la estandarización de las actitudes terapéuticas. Sin embargo, los criterios aceptados se basan en esta información.

DATOS DE LA FUNCIÓN PULMONAR

Los registros del flujo espiratorio máximo (FEM) y del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1) se emplean habitualmente como medidas del grado de obstrucción de la función pulmonar, y ambos son recomendados por el NHLBI para evaluar la gravedad del asma. El medidor del FEM es simple y económico, pero tiene importantes limitaciones: sus registros son dependientes del esfuerzo que no se puede controlar, y varios estudios han comprobado que es poco fiable, así como que tiende a subestimar el grado de obstrucción de la vía aérea^{5,6}.

Entre los parámetros espirométricos, el flujo espiratorio máximo en el primer segundo (FEV_1) es el más empleado. Es muy fiable y tiene una buena correlación con el grado de obstrucción⁷, pero requiere un espirómetro y a veces es difícil incorporar su empleo a la práctica diaria. Cuando se dio a los médicos de Aten-

ción Primaria la oportunidad de adaptar su práctica a las guías del NHLBI, prefirieron los criterios clínicos y los registros del FEM, y reservaron el uso de la espirometría para los pacientes considerados “inusuales”, con escasa respuesta al tratamiento con esteroides inhalados, o en los que se dudaba del diagnóstico⁸.

Aunque parece claro que el uso exclusivo de parámetros clínicos subestima la gravedad del asma y, en consecuencia, algunos pacientes con asma moderada a grave pueden recibir tratamiento insuficiente, queda por establecer qué medida objetiva proporciona información más precisa de la gravedad y en qué condiciones resulta óptima para cada medio.

CONTROL DEL ASMA

El control del asma se centra en la situación de la enfermedad en el momento en que el paciente es visitado, y utiliza los criterios clásicos de afectación. Sin embargo, se añade la recomendación del empleo de cuestionarios adecuadamente validados para cuantificarlos y hacer comparaciones con situaciones clínicas de 1 a 4 semanas previas (*Asthma Control Test* [ACT], *Asthma Control Questionnaire*, *Asthma Therapy Assessment Questionnaire* [ATAQ])¹. Cuando el asma está bien controlada se consideran, además, los intentos de reducir los riesgos futuros, como el de las exacerbaciones recurrentes o graves, el de la pérdida progresiva de la función pulmonar o el de efectos adversos relacionados con el uso prolongado de la medicación.

CONCEPTO DE CONTROL DEL ASMA

El concepto de control del asma ha evolucionado desde que, en 1996, Cockcroft y Swystun⁹ subrayaron que al representar una valoración a corto plazo informa de la adecuación del tratamiento y de la necesidad de intervenciones terapéuticas. Así, el control está en función del grado de gravedad y de la idoneidad de la medicación que el paciente recibe¹⁰. El objetivo principal del tra-

tamiento del asma es, pues, el mismo independientemente del grado de gravedad: presencia de mínimos (o nulos) síntomas, mínima necesidad de broncodilatadores de rescate, mínima limitación para la actividad y función pulmonar normal (o casi), sin efectos adversos del tratamiento¹.

En la actualidad existen varios instrumentos validados para evaluar el control del asma, y cada uno recoge una serie de aspectos de la enfermedad. A diferencia de los grados de gravedad, que se emiten por el clínico, la mayoría de las puntuaciones de control se basan en la información aportada por los pacientes (o sus padres), o en diarios.

Bateman *et al.*¹¹ asignaron valores numéricos a los ítems de los objetivos de tratamiento considerados en la *Global Initiative for Asthma* (GINA) para medir el grado de control, como se resume en la tabla II.

Tabla II. Resumen de algunas medidas propuestas para el control del asma

| Herramienta | ATAQ | ACT | GINA |
|------------------------------|----------------------|-----------|-----------|
| Autor/referencia (n.º) | Skinner/5 | Nathan/6 | Bateman/4 |
| Población | 5-17 | > 12 | > 12 |
| N.º ítems | 7 | 5 | 7 |
| Periodo de control | 4 semanas y 12 meses | 4 semanas | 1 semana |
| Ítems | | | |
| Síntomas diarios | X | X | X |
| Despertares nocturnos | X | X | X |
| Limitación de la actividad | X | X | X |
| Exacerbaciones | | | X |
| Uso de medicación de rescate | X | X | X |
| Percepción de control | X | X | X |
| Función pulmonar | | | X |
| Absentismo laboral-escolar | X | | |
| Eventos adversos | | | X |

ACT, *Asthma Control Test*; ATAQ, *Asthma Therapy Assessment Questionnaire*; GINA, *Global Initiative for Asthma*.

ALGUNOS CUESTIONARIOS PARA LA CUANTIFICACIÓN DEL GRADO DE CONTROL

ATAQ. Es un instrumento que incluye preguntas que hacen referencia, además de al control del asma, a distintos aspectos de su manejo, como satisfacción del paciente, actitudes y comportamientos del mismo, y percepción de la eficacia (tabla II). El grado de control se evalúa por medio de siete preguntas sobre la situación reciente (4 semanas) y en las últimas 12 semanas. Aunque hay una mayor experiencia con su uso en menores de 17 años, está validado y muestra una buena concordancia con otros parámetros como el impacto del asma y el uso de recursos sanitarios¹².

ACT. Fue desarrollado como herramienta de cribado y monitorización. Consta de cinco ítems a los que debe contestar el paciente, referentes a su situación clínica en las últimas 12 semanas, y, aunque los estudios en menores están en curso, se ha validado para pacientes mayores de 12 años¹³. Es breve, aborda múltiples dimensiones de la enfermedad y se ha comprobado que se relaciona adecuadamente con la valoración global de los clínicos y con la afectación de la función pulmonar. Además, se ha mostrado útil para identificar a pacientes con riesgo de agudización grave¹⁴. Sin embargo, su uso como base para la toma de decisiones clínicas no está establecido.

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA BRONQUIAL Y EL GRADO DE INFLAMACIÓN DE LAS VÍAS AÉREAS

En la actualidad se acepta que el asma es una enfermedad inflamatoria crónica¹; sin embargo, se siguen recomendando los parámetros de función pulmonar para el diagnóstico y el control evolutivo del asma, quizá porque los métodos que evalúan directamente la inflamación de manera no cruenta, básicamente el estudio del esputo inducido, se han mostrado laboriosos, y los métodos indirectos, como el análisis del aire exhalado o del con-

densado, aunque más útiles desde el punto de vista práctico, aportan información limitada y referida a aspectos concretos, más o menos relacionados con la inflamación, como los fenómenos de oxidación-reducción^{15,16}. Los diversos métodos empleados para cuantificar distintos aspectos del proceso inflamatorio se enumeran en la tabla III.

El grado de hiperrespuesta bronquial a determinados agentes broncoconstrictores directos, como la metacolina, o indirectos, como la adenosina monofosfato (AMP), también pueden ser de utilidad, bien para excluir asma en pacientes con manifestaciones clínicas dudosas o bien en el diagnóstico diferencial de otras enfermedades de la vía aérea. El grado de hiperrespuesta bronquial a estímulos indirectos, como el AMP, parece relacionarse mejor con la intensidad de la inflamación asmática activa, pues se ve menos influido por los cambios estructurales persis-

Tabla III. Agentes broncoconstrictores

ESTIMULOS INDIRECTOS

Estímulos físicos:

- Ejercicio
- Aerosoles no isotónicos
- Ventilación con aire frío

Estímulos farmacológicos

- Adenosina monofosfato (AMP)
- Cinas
- Sulfitos
- Propanolol
- Acetaldehído
- Manitol

Endotoxinas

Ozono

Alérgenos

AINE

ESTIMULOS DIRECTOS

Agonistas colinérgicos:

- Acetilcolina
- Metacolina
- Carbacol

Histamina

Prostaglandina D₂

Leucotrienos C₄, E₂, D₂

Tabla IV. Marcadores de inflamación descritos

Recuentos celulares

- Morfología celular, inmunohistoquímica, citometría de flujo

Productos de la actividad celular

- Específicos: ECP, EPO (eosinófilo), triptasa (mastocito), HNL, lactoferrina, elastasa (neutrófilo), lisozima.
- Inespecíficos: Lípidos (LTB₄, cys-LT), productos de oxidación.

Indicadores de quimiotaxis

- Moléculas de adhesión: selectinas, ICAM-1, VCAM-1, integrinas, P-selecina,
- Citocinas: proinflamatorias IL-1, IL-6, GM-CSF, TNF- α , proeosinófilas (IL-4, IL-5, IL-13, IL-9) y otras.
- Quimiocinas: eotaxina, RANTES.MCP-4, CCR3 soluble, IL-8.

Marcadores de remodelación

- TGF- β , IL-11, IL-7, metaloproteasas.

Productos de estrés oxidativo

Marcadores directos:

- Productos de oxidación: H₂O₂, óxido nítrico, nitrotiroxina, nitritos, CO.
- Indicadores de actividad antioxidante: Enzimas (glutacion peroxidasa, superóxido dismutasa, catalasa), coenzimas (selenio, zinc), antioxidantes externos (Vit C, β -caroteno).

Marcadores indirectos:

- Ph
- Índices de peroxidación lipídica: LT, isoprostanos, aldehídos, etano, pentano.
- Otros: temperatura, intensidad del flujo sanguíneo bronquial, etc.

tentes¹⁷. La tabla IV enumera la relación de los agentes directos, que producen la broncoconstricción activando receptores en el músculo liso, y los indirectos, que inducen la liberación de las sustancias broncoconstrictoras por las células inflamatorias, que han sido propuestos para evaluar la presencia y grado de la hiperrespuesta bronquial.

En resumen, parece claro que los médicos tendemos a sobrestimar el grado de control de los asmáticos y que se precisan herramientas que hagan más objetivo este concepto. Los cuestionarios parecen recomendables al permitir evaluaciones fuera de la consulta, pero se precisan estudios que validen formalmente estas herramientas y protocolos de empleo antes de hacer recomendaciones acerca de su uso en clínica. También parece urgente incluir medidas de adherencia, un uso adecuado de los tratamientos y la identificación de los desencadenantes.

En algunos pacientes parece de gran interés la determinación de ciertos marcadores de inflamación. En la actualidad, sólo los marcadores indirectos (FeNO) están en condiciones de ser empleados en clínica, aunque parecen aportar información limitada del complejo fenómeno inflamatorio que subyace en el asma. La evaluación de la respuesta bronquial a agentes broncoconstrictores en su concepción más actual también puede tener un papel relevante en la caracterización de la enfermedad. Los expertos implicados en las Guías tienen una responsabilidad importante en esta cuestión, pues los métodos que recomiendan favorecen la homogeneidad frente a la práctica individual en el asma.

Bibliografía

1. National Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Health, Lung and Blood Institute. 2007; Pub n.º 07-4051. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm>.
2. Reznik M, Iman S, Ozuah P. Classifying asthma severity: Prospective symptom diary or retrospective symptom recall? *J Adolescent Health*. 2005; 36: 357-8.
3. Wolfenden II, Diette GB, Krishnan JA, Skinner EA, Steinwachs DM, Wu AW. Lower physician estimate of underlying asthma severity leads to undertreatment. *Arch Int Med*. 2003; 163: 231-6.
4. Baker KM, Brand DA, Hen J Jr. Classifying asthma: Disagreement among specialists. *Chest*. 2003; 124: 2156-63.
5. Ferguson AC. Persisting airway obstruction in asymptomatic children with asthma with normal peak expiratory flow rates. *J Allergy Clin Immunol*. 1988; 82: 19-22.
6. Cross D, Nelson HS. The role of the peak flow meter in the diagnosis and management of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1991; 87: 120-8.
7. Enright PL, Lobowitz MD, Cockcroft DW. Physiologic measures: pulmonary function tests. Asthma outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 149: S9-S18.
8. Picken HA, Greenfield S, Teres D, Hirway PS, Lands JN. Effect of local standards on the implementation of national guidelines for asthma: primary care agreement with national asthma guidelines. *J Gen Intern Med*. 1998; 13: 659-6639.
9. Cockcroft DW, Swystun VA. Asthma control versus asthma severity. *J Allergy Clin Immunol*. 1996; 98: 1016-8.
10. Vollmer VM. Assessment of asthma control and severity. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004; 93: 409-13.
11. Bateman ED, Bousquet J, Braunstein GL. Is overall asthma control being achieved? A hypothesis-generating study. *Eur Respir J*. 2001; 17: 589-95.
12. Skinner EA, Diette GB, Algatt-Bergstrom PJ, Nguyen TT, Clark RD, Wu AW, et al. The Asthma Therapy Assessment Questionnaire (ATAQ) for children and adolescents. *Dis Manag*. 2004; 7: 305-13.
13. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Pendergraft TB, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113: 59-65.
14. Schatz M, Kosinski M, Sorkness C. Comparison of two patient based measures of asthma control: ACT and ACQ. *Proc Am Thorac Soc Int Conf. ATS*. 2005; A255.

15. Álvarez MJ, Olaguibel JM. Evaluación de la inflamación bronquial en el asma: esputo inducido y condensado de aire exhalado. En: Asma Quirce (Ed). MRA ediciones. 2005; 2: 49-62.
16. Bruno L, Ferrer A, Gutiérrez V. Óxido Nítrico en el aire exhalado. En: Asma, Quirce (Ed). MRA ediciones. 2005; 2: 63-85
17. Álvarez MJ, Gutiérrez V. Monitorización de la inflamación y de la hiperreactividad bronquial en el asma. En: Las bases alérgicas del asma, Quirce (Ed). MRA ediciones. Cap 11 (en prensa)

ASMA DE CONTROL DIFÍCIL

Daniel Paul Lindo Gutarra, Wendy Lorena Almanzar Abreu

SUPERVISORA: M.^a Victoria Múgica García

Unidad Alergia

Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid

DEFINICIÓN

Actualmente no existe un término universalmente aceptado para definir el asma que permanece sintomático a pesar de un tratamiento adecuado. Así, en la literatura se le denomina “asma de difícil control”¹, “asma refractaria al tratamiento”², “asma severa”³, etc. La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica –antes Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio (SEPAR)⁴– ha consensuado llamar a esta asma más grave “asma de control difícil” (ACD), refiriéndose con dicha denominación al asma insuficientemente controlada a pesar de una estrategia terapéutica apropiada y ajustada al nivel de gravedad clínico⁴.

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque se desconoce la prevalencia del ACD, se estima que afecta al 5-10% de todos los asmáticos^{2,5}.

Los factores de riesgo no sólo no se conocen bien, sino que además existen discrepancias entre los diferentes estudios:

- Sexo: predominio de mujeres en algunos estudios⁵, aunque no se han encontrado diferencias de género en otros³.
- Atopia: no parece ser un factor de riesgo.
- Edad: en algunos estudios es más frecuente en adultos³, pero otros no encuentran diferencia alguna⁵.
- Factores genéticos⁴: intervienen la mutación del gen IL-4, cuyo receptor se relaciona con la pérdida de función pulmonar, el factor de transformación del crecimiento- β 1 (TGF- β 1) y la proteína quimiotáctica del monocito (MCP-1) con el remodelado de la vía aérea. También existen mutaciones de los receptores de los β_2 -adrenérgicos y glucocorticoides.
- Factores ambientales: se han asociado con la gravedad del asma una exposición continua a alérgenos y el tabaquismo, así como algunas infecciones.
- Comorbilidades: sinusitis, poliposis nasal, reflujo gastroesofágico (RGE) e intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos (AINE)^{3,5} son más frecuentes en el asma grave.

FISIOPATOLOGÍA

- Función pulmonar: se desconoce si las alteraciones de la fisiología pulmonar del ACD^{2,4} son intrínsecamente diferentes a las observadas en las formas más leves del asma², de las cuales las más relevantes son:
 - Limitación obstructiva al flujo aéreo no modificable tras tratamiento esteroideo durante al menos 15 días.
 - Hiperreactividad bronquial intensa.
 - Variabilidad excesiva del calibre de las vías aéreas.
 - Alteraciones de la mecánica pulmonar que modifican las relaciones entre las presiones y flujos respiratorios y condicionan cambios en los volúmenes pulmonares.
- Patología: no está suficientemente estudiada y, por tanto, existen varias hipótesis:
 - Persistencia de una inflamación dependiente de células

Th2, a pesar del tratamiento esteroideo y como consecuencia de la resistencia al mismo.

- Existencia de una inflamación con predominio de neutrófilos productores de sustancias que podrían alterar la estructura y la función de las vías aéreas y con menor respuesta al tratamiento esteroideo.
- Presencia de cambios estructurales en vías aéreas que producen una obstrucción irreversible.
- Extensión de la inflamación y de los cambios estructurales a la vía aérea distal.
- Presencia de al menos dos subtipos de asma: uno con predominio de eosinófilos, asociado a cambios fisiopatológicos y a mayor número de episodios de fracaso respiratorio que requieren intubación, a diferencia del subtipo en el que no existe predominio de eosinófilos.

DIAGNÓSTICO

Para obtener un diagnóstico de certeza del ACD, deben seguirse los siguientes pasos:

- Realizar un diagnóstico diferencial de enfermedades respiratorias y extrarrespiratorias que pueden parecer asma y crear confusión, como disfunción de cuerdas vocales, tumores laringotraqueales, cuerpos extraños inhalados, traqueomalacias, malformaciones traqueobronquiales, bronquiectasias, bronquiolitis obstructivas, síndromes eosinófilos pulmonares, alveolitis alérgica extrínseca, fibrosis quística, tumores de vías centrales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, amiloidosis bronquiales, insuficiencia cardiaca congestiva o tromboembolismo pulmonar.
- Determinar la existencia de posibles situaciones que dificulten el control del asma, como comorbilidades (nasosinupatía, RGE, hipertiroidismo, síndrome ansiedad-hiperventilación), factores agravantes externos (exposición a alérgenos,

Tabla I. Criterios diagnósticos del asma de control difícil

Se deben cumplir dos criterios mayores o uno de éstos junto con dos menores

Criterios mayores

- Empleo de esteroides orales continuos o durante más de 6 meses en el último año.
- Empleo continuo de esteroides inhalados a dosis elevadas –budesonida (o equivalente) > 1.200 µcg/día, fluticasona > 880 µcg/día– junto a otro fármaco antiasmático, habitualmente un B₂-adrenérgico de acción prolongada.

Criterios menores

- Necesidad diaria de un B₂-adrenérgico de acción corta de rescate.
- FEV₁: < 80% del teórico; variabilidad del FEM > 20%.
- Una o más visitas a urgencias en el año previo.
- Tres o más ciclos de esteroides orales en el año previo.
- Episodio de asma de riesgo vital previo.
- Rápido deterioro de la función pulmonar.

FEV₁, volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FEM, flujo espiratorio máximo.

β-bloqueantes, AINE) o mala adherencia al tratamiento, y actuar en función de los hallazgos.

- Descartadas o tratadas las situaciones anteriores, intentar controlar la enfermedad con una estrategia terapéutica adecuada.
- Por último, llegar al diagnóstico del ACD aplicando los criterios para el mismo que se exponen en la tabla I⁴.

Para llegar al diagnóstico de certeza del ACD es útil aplicar el protocolo de actuación propuesto por la SEPAR⁴, con el que a través de un mínimo de tres visitas médicas se consigue una aproximación diagnóstica con diferentes niveles de complejidad de las pruebas (fig. 1).

TRATAMIENTO

Como no hay pautas de tratamiento consensuadas para los pacientes no controlados, a pesar de que se sitúan en el escalón

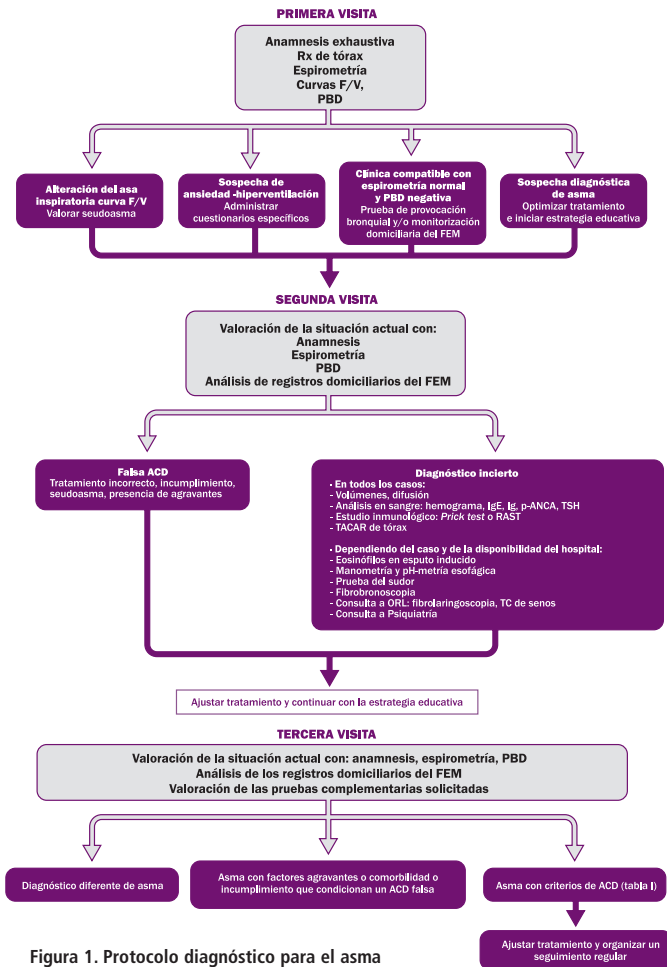


Figura 1. Protocolo diagnóstico para el asma de control difícil⁴.

ACD, asma de control difícil; FEM, flujo espiratorio máximo; F/V, flujo/volumen; Ig, inmunoglobulina; IgE, inmunoglobulina E; ORL, Otorrinolaringología; p-ANCA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos de patrón perinuclear; PBD, prueba broncodilatadora; RAST, prueba de radioalergoabsorción; Rx, radiografía; TC, tomografía computarizada; TACAR, tomografía (axial) computarizada de alta resolución; TSH, hormona tiroestimulante.

terapéutico más alto según las directrices internacionales, los objetivos serán:

- Control ambiental estricto.
- Tratamiento de comorbilidades y factores agravantes externos.
- Estrategia específica para conseguir buena adherencia al tratamiento.
- Tratamiento intensivo inicial hasta conseguir los mejores resultados.

La pauta inicial será la del asma grave (1.600 µg/día de budesonida o 1.000 µg/día de fluticasona), β_2 -adrenérgicos de acción prolongada dos veces al día y una pauta corta de esteroides orales (40 mg de prednisona durante 15 días).

Si al retirar los esteroides orales se observa deterioro clínico funcional, se añadirán otros fármacos, como teofilinas, anti-leucotrienos, anticolinérgicos y los propios esteroides orales, y se monitorizará su respuesta según parámetros clínicos, funcionales y de inflamación, retirándose aquéllos con los que no se ha obtenido respuesta.

Cuando se detecte respuesta deficiente a esteroides orales, hay que investigar las posibles causas:

- Anomalías en la farmacocinética de los glucocorticoides: absorción incompleta por trastornos gastrointestinales; fracaso en la conversión de la forma inactiva (prednisona) en activa (prednisolona); o aumento del metabolismo por interacción con otros fármacos que inducen el citocromo P-450.
- Resistencia a esteroides: para constatarla, a los pacientes con volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1) < 70% del teórico y con respuesta broncodilatadora positiva se les dará un ciclo de esteroides orales (40 mg de prednisona o prednisolona en dos tomas) durante 2 semanas; si no hay respuesta, se doblará la dosis otras 2 semanas. Los que respondan a dosis altas tendrán una respuesta

alterada, pero no ausente. Algunos pacientes con aparente resistencia a los esteroides reaccionan a preparados intramusculares, como la triamcinolona (40 mg cada 10 días), con mejoría clínica y funcional. Sin embargo, debido a los efectos adversos que producen este tipo de esteroides, su posible uso debe considerarse como una alternativa a dosis muy altas de esteroides orales.

Cuando el paciente responda con cualquier pauta, se disminuirá la dosis para mantener la mínima que mantenga el mejor control posible. Es recomendable usar siempre prednisolona, para anticiparse de este modo a un posible fallo de conversión de la prednisona.

Tratamientos alternativos

Con el objetivo de disminuir la dosis de esteroides orales se han probado varios fármacos con efecto antiinflamatorio. No hay suficiente evidencia científica que justifique el uso de colchicina, cloroquina, dapsona, troleandomicina, inmunoglobulinas intravenosas, azatioprina, sales de oro, ciclosporina y metrotexato.

En los últimos años se han unido dos nuevos medicamentos de los llamados “productos biológicos” con algunos buenos resultados:

- **Omalizumab:** anticuerpo monoclonal antiinmunoglobulina E (anti-IgE). Su uso ha demostrado eficacia en el asma atópica, al disminuir el número y la gravedad de las crisis, así como de las visitas a urgencias⁶. La dosis se individualiza en función de la concentración sérica de IgE pretratamiento y del peso corporal.

Presenta los siguientes efectos secundarios: incidencia de neoplasias malignas comparable a la de la población general, ligero incremento de infección helmíntica en pacientes con elevado riesgo crónico de la misma, reacciones anafilácticas (raras) y reacciones en el sitio de inyección.

- Moléculas dirigidas contra el factor de necrosis tumoral α (TNF- α): etanercept, contra receptores solubles del TNF- α , e infliximab, anticuerpo monoclonal dirigido contra la propia molécula del TNF- α . Varios estudios^{7,8} han demostrado que la administración de tales moléculas en el asma grave produce una mejoría moderada en el FEV₁ y en la calidad de vida, así como hiperreactividad bronquial, aunque parece que sólo responden los pacientes que presentan niveles altos del TNF- α en el lavado broncoalveolar. Sus efectos secundarios se concretan en:
 - Agravamiento de insuficiencia cardiaca y enfermedades neurológicas desmielinizantes.
 - Producción de autoanticuerpos que no suelen asociarse a enfermedad.
 - Aumento de infecciones, sobre todo en pacientes inmunocomprometidos.
 - Relación baja con linfoma y tumores sólidos.
 - Pancitopenia (rara).

Bibliografía

1. Chung KF, Godard P, Adelroth E, Ayres J, Barnes P, Barnes E, et al. Difficult/therapy-resistant asthma: the need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factor, understand pathophysiology and find novel therapies. ERS Task Force on Difficult/therapy-resistant asthma. *Eur Respir J.* 1999; 13: 1198-208.
2. American Thoracic Society. Proceedings of the ATS Workshop on Refractory Asthma. Current understanding, recommendations, and unanswered questions. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162: 2341-51.
3. Wenzel SE, Busse WW. Severe asthma: lessons from the Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119(1): 14-21.
4. Área de Asma-SEPAR. Normativa para el asma de control difícil. *Arch Bronconeumol.* 2005; 41(9): 513-23.

5. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for understanding mechanisms of severe asthma. *Eur Respir J.* 2003; 22: 470-7.
6. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step treatment): INNOVATE. *Allergy.* 2005; 60: 309-16.
7. Howart PH, Babu KS, Arshad HS, Lau L, Buckley M, McConnell W, et al. Tumor necrosis factor (TNF alpha) as a novel therapeutic target in symptomatic corticosteroid dependent asthma. *Thorax.* 2005; 60: 1012-8.
8. Erin EM, Leaker BR, Nicholson GC, Tan AJ, Green RH, Neighbour H, et al. The effects of a monoclonal antibody directed against tumor necrosis factor-alpha in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174: 753-62.

ASMA OCUPACIONAL

Silvia Sánchez García, Luis Manso Alonso

SUPERVISORA: M.^a del Mar Fernández Nieto

Servicio de Alergología
Fundación Jiménez Díaz. Madrid

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

El asma ocupacional se define como un asma en el adulto, es decir, una enfermedad inflamatoria respiratoria caracterizada por la existencia de una limitación variable al flujo aéreo o una hiperreactividad debida a causas y condiciones atribuibles a un determinado medio laboral y no a estímulos que se encuentran fuera del trabajo¹. A pesar de que esta patología ha sido infravalorada durante mucho tiempo, es un importante problema de salud, que trasciende este campo y presenta importantes repercusiones sociales, económicas e incluso legales.

Es importante diferenciar el asma ocupacional de la exacerbada en el lugar de trabajo, entendiéndose que ésta empeora en dicho ámbito por la exposición a concentraciones no tóxicas de agentes irritantes o por estímulos físicos. No podemos olvidar tampoco la existencia de bronquitis eosinofílica ocupacional. Debido a esto debemos ser capaces de establecer una relación causa-efecto entre los síntomas del paciente y la exposición laboral al agente sospechoso de causarlos.

Podemos clasificar el asma que se relaciona con el trabajo en dos grupos:

- Asma ocupacional: aquella causada por sustancias específicas que se encuentran en el medio laboral de los pacientes.
- Asma exacerbada en el trabajo: la que existe independientemente del trabajo, pero que empeora cuando el paciente se encuentra en su medio laboral.

En función del mecanismo patogénico, se diferencian también dos grupos de asma:

- Asma inmunitaria: tiene un periodo de latencia entre la exposición a un alérgeno y la aparición del asma. Incluye todos aquellos casos en los que existe un mecanismo inmunitario demostrado o probable (ya sea mediado o no por la inmunoglobulina E).
- Asma no inmunitaria: no hay latencia entre la exposición y la aparición de síntomas. Incluye el síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias o, de forma más amplia, el asma inducida por agentes irritantes.

PREVALENCIA

En la actualidad se considera que el asma ocupacional es la enfermedad respiratoria de causa profesional más frecuente en los países industrializados. Estudios como el de Milton lo sitúan en valores de 27 casos por 100.000 personas/año²; diferentes estudios afirman que entre el 5-19% del asma se relaciona con exposiciones laborales³, valores que en España se han situado en el 3-7%.

Las sustancias y agentes implicados en los casos de asma ocupacional son tantos como industrias puedan existir. Las sustancias más frecuentemente relacionadas con el asma profesional son los isocianatos. Según el estudio *Survival With Oral D- sotalol* (SWORD), se estima que estas sustancias podrían estar implicadas en apro-

ximadamente en el 22% de los casos de asma ocupacional, casi el 10% en las relacionadas con el trabajo con animales, el 7% con harinas y cereales y el 5% con soldadura, si bien estos valores son variables según el país y el registro que se consulte.

PATOGENIA

La patogenia del asma ocupacional no difiere de la que produce cualquier asma atópica no ocupacional. La obstrucción aguda parece producirse por una contracción brusca de la musculatura lisa bronquial, mientras que las respuestas tardías se asocian con un aumento de las células inflamatorias y edema de la pared de la vía aérea. La persistencia del asma ocupacional está relacionada con la inflamación crónica de la vía aérea, por lo que una vez que el proceso inflamatorio ha comenzado podrá continuar incluso aunque cese la exposición al agente sensibilizante. Existe también un componente de reactividad bronquial inespecífica, es decir, que la exposición a un agente sensibilizante produce descensos en los valores de la PC_{20} a metacolina o histamina, tanto en la respuesta inmediata como en la tardía y en la dual.

DIAGNÓSTICO

Monitorización del flujo espiratorio máximo

En la monitorización del flujo espiratorio máximo (FEM), el mayor inconveniente, dentro y fuera del trabajo, para demostrar la relación entre exposición laboral y obstrucción al flujo aéreo es la escasa fiabilidad de los mismos.

Hiperreactividad bronquial inespecífica y esputo inducido

Se debe valorar mientras persista la exposición al alérgeno. Sus variaciones durante los periodos laborales y no laborales apoyan el diagnóstico de asma ocupacional. Cuando el recuento

celular de muestras de esputo muestra aumento de eosinófilos y, en ocasiones, de neutrófilos, demuestra respuesta inflamatoria.

Provocación bronquial específica

Se considera la prueba de referencia para confirmar un asma ocupacional⁴.

- **Indicaciones:** la provocación bronquial específica está indicada ante la sospecha de que la sustancia responsable es de peso molecular bajo (no se puede demostrar respuesta inmunológica), cuando se necesita demostrar el agente causal (evitar la exposición del paciente a un producto determinado, implicaciones legales), cuando resulta imposible volver al trabajo para realizar el control del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁), ante reacciones graves en el lugar de trabajo, para el estudio de nuevos agentes sensibilizantes o para confirmar estudios epidemiológicos.
- **Seguridad:** se debe realizar en un centro especializado con personal entrenado. La función pulmonar del paciente debe estar estable con un FEV₁ basal > 70%. No debe realizarse a mujeres embarazadas, pacientes con accidentes vasculares en los últimos 6 meses o con hipertensión arterial no controlada. Antes de realizar la prueba de provocación, se debe exponer al sujeto con placebo y monitorizar su función pulmonar durante 24 horas, con el fin de comprobar que no existan fluctuaciones importantes en su FEV₁.
- **Suspensión de la medicación:** en las 12 horas previas deben suspenderse los β-agonistas, y 48 horas antes, los corticoides inhalados, los cromoglicatos y la teofilina. En cuanto a los corticoides orales, no deben ser administrados durante la semana previa a la realización de la prueba. La exposición alérgica previa puede influir en los resultados de la respuesta.
- **Métodos de exposición:** el objetivo principal de la provocación es reproducir la actividad laboral del paciente lo más

fielmente posible y de forma controlada. Los métodos de exposición varían según la sustancia sospechosa:

- Sustancias hidrosolubles: se realiza un extracto acuoso en una concentración entre 10 y 20 mg/ml. Posteriormente se lleva a cabo una titulación cutánea a punto final: se realizan varias diluciones (a $1/2$ o a $1/10$ según el tipo de agente) y con cada una de ellas se realiza el *prick test*. Se comenzará con la que produzca una pápula de 3 mm. La solución es inhalada mediante un nebulizador durante 2 minutos, y el FEV₁ se evalúa después de cada inhalación y cada 10 minutos.
- Polvos no hidrosolubles: el método más utilizado consiste en pasar de una bandeja a otra la sustancia en polvo, generalmente mezclado con lactosa, para producir una nube de polvo que el paciente respirará en un lugar cerrado. Habitualmente, se comienza con una exposición de escasos minutos y, si son negativas, se finaliza con una exposición máxima de 15 o 30 minutos. El mayor inconveniente es que con este método no se comprueba el tamaño de la partícula, lo que resulta importante para conocer su viabilidad para circular por el sistema respiratorio. Para ello el paciente debería respirar a través de una mascarilla facial conectada a un cilindro en un circuito cerrado. Se debe comprobar en todo momento la concentración máxima de partículas ambientales.
- Gases o vapores: se mezcla una cantidad conocida de gas con una cantidad conocida de aire para producir una determinada concentración de aquel gas al que queremos exponer al paciente. Debe realizarse en un recinto que disponga de un sistema adecuado de evacuación de gases.
- Grado de exposición: ¿cómo saber la dosis de agente a la que debemos exponer al paciente de forma que alcance la dosis sensibilizante, pero no a tanta concentración que lo que obtengamos sea una respuesta irritante? Para ello hemos de

conocer el valor máximo de exposición de corta duración, o TLV-STEL (del inglés *threshold limit value - short term exposure limit*, valor límite umbral - límite de exposición a corto plazo), que recomienda la agencia de seguridad del trabajo, y mantenerlo siempre por debajo. La duración y la concentración de las sustancias se debe incrementar de forma progresiva, empezando por periodos muy cortos. Lo realmente importante en una provocación es la dosis total que recibe el paciente, que depende de la concentración y de la duración.

- Monitorización y seguimiento: el método más fiable y reproducible es la medición del FEV₁, que se realiza cada 10 minutos durante la primera hora y cada hora durante las siguientes 8 horas, considerando positiva una reducción del 20% o más de su valor basal. Los patrones de respuesta pulmonar más habituales son la respuesta inmediata (caída del FEV₁ a los 10-20 minutos), la tardía (a las 3-8 horas) o la dual (inmediata más tardía).

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

No todos los pacientes diagnosticados de asma ocupacional presentan mejoría tras el cese de la exposición a la sustancia responsable. La persistencia de la exposición a dicha sustancia, u otros factores como la duración total de la exposición, la duración de los síntomas, la gravedad del asma al diagnosticarse y la adherencia y correcto tratamiento farmacológico pueden convertir el asma ocupacional en un asma persistente.

Las revisiones médicas del paciente con asma ocupacional deben realizarse de forma periódica, aun cuando la exposición a la sustancia sensibilizante haya cesado. Durante los primeros 2 años, las revisiones deben realizarse cada 6 meses, y posteriormente al menos una vez al año. En cada visita se debe realizar el seguimiento de la función pulmonar con espirometría, la prueba de metacolina e incluso un control del proceso inflamatorio mediante esputo inducido y fracción exhalada de óxido nítrico. El pa-

ciente diagnosticado de asma ocupacional debe recibir un tratamiento farmacológico adecuado, en función de la gravedad del asma y según las directrices internacionales actuales. El paciente debe reubicarse en otro puesto de trabajo, en el cual cese por completo la exposición a dicha sustancia. Si se trata de un asma por irritantes puede ser suficiente reducir el nivel de exposición y usar protección respiratoria. Igualmente, es importante aconsejar al paciente sobre la posibilidad de una compensación económica. Según la normativa, podría solicitar la percepción de incapacidad laboral total para el trabajo en el que contrajo esta patología.

Bibliografía

1. Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI. Definition and classification of asthma in the workplace. En: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI. Asthma in the workplace. 3.ª ed. New York: Taylor & Francis Inc.; 2006. p. 1-4.
2. Milton DK, Solomon GM, Herrik RF. Risk and incidence of asthma attributable to occupational exposure among HMO members. *Am J Ind Med.* 1998; 33: 1-10.
3. Kogevinas M, Anto JM, Soriano JB, Tobías A, Burney P. The risk of asthma attributable to occupational exposures. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 154: 137-43.
4. Sastre J, Quirce S, Fernández-Nieto M. Métodos de diagnóstico. En: Sastre J, Quirce S. Patología respiratoria alérgica ocupacional. Madrid: Emisa Ediciones; 2003.

RINITIS, CONJUNTIVITIS Y ASMA INFANTIL

Maidier Igartua Astibia

SUPERVISORAS: Blanca Esther García Figueroa,
Ana I. Tabar Purroy

Servicio de Alergología
Hospital Virgen Del Camino. Pamplona

RINITIS ALÉRGICA EN LA INFANCIA

Introducción

La rinitis alérgica es la enfermedad alérgica crónica más prevalente en niños: hasta los 4 años la padece el 6% de la población, cifra que aumenta en etapas posteriores de la vida (a los 6 años más del 40% de los niños pueden presentar rinitis alérgica)¹. El principal factor de riesgo es la sensibilización a alérgenos.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la rinitis alérgica son la rinorrea anterior, que en ocasiones se acompaña de goteo postnasal, obstrucción, prurito (como signo de éste suele presentarse un surco transversal en la nariz) y estornudos en salvas. En los niños en edad preescolar, la obstrucción nasal puede ser el único síntoma presente.

Diagnóstico

- Anamnesis: revela información sobre antecedentes familiares de atopia, síntomas, gravedad y progresión de dicha afección en el niño.
- Pruebas cutáneas: aportan datos sobre la atopia y detectan sensibilizaciones a neuroalérgenos. En caso de concordancia con la historia clínica puede hacer prescindibles las pruebas *in vitro*.
- Inmunoglobulina E (IgE) específica sérica: se correlaciona bien con las pruebas cutáneas, por lo que es de utilidad cuando éstas no se pueden realizar o interpretar, así como para determinar la importancia relativa de las distintas sensibilizaciones en pacientes polisensibilizados.

Tratamiento

- Medidas ambientales: evitación de los alérgenos causantes de la rinitis y de los irritantes del aparato respiratorio.
- Tratamiento farmacológico: se recomienda el uso de anti-histamínicos H1 (anti-H1) de segunda generación orales, como cetirizina (> 1 año), levocetirizina (> 2 años), ebastina (> 2 años), loratadina (> 2 años), desloratadina (> 1 año), mizolastina (> 12 años), fexofenadina (> 6 años) o rupatadina (> 12 años); anti-H1 intranasales, como azelastina (> 6 años) o levocabastina (> 4 años); y glucocorticoides intranasales (cuyo uso es el más eficaz), como fluticasona propionato (> 4 años), fluticasona furoato (> 6 años), budesonida (> 6 años), triamcinolona acetónido (> 6 años) o mometasona furoato (> 6 años). También está recomendado el uso de cromonas tópicas y el montelukast (> 6 años), aunque su eficacia es controvertida.
- Inmunoterapia específica: la subcutánea no suele recomendarse antes de los 5 años, aunque no es una contraindicación absoluta. Por vía tanto subcutánea como sublingual, la

inmunoterapia con extractos bien estandarizados ha demostrado su eficacia y generalmente es bien tolerada.

CONJUNTIVITIS ALÉRGICA EN LA INFANCIA

La conjuntivitis alérgica es la reacción conjuntival típicamente asociada a la rinitis alérgica tras la exposición al alérgeno. Suele manifestarse con prurito, hiperemia y quemosis conjuntival. El tratamiento habitual se basa en la administración de anti-H1 tópicos y/u orales.

ASMA EN LA INFANCIA

Introducción

El asma se define como la existencia de "sibilancias recurrentes y/o tos persistente en una situación en la que el asma es probable y se han descartado otras enfermedades frecuentes". Es una enfermedad que se inicia durante la infancia y es más frecuente en esta etapa que en cualquier otra, especialmente en los primeros años de vida. En España, el asma afecta aproximadamente al 9% de los niños de 13-14 años y al 10% de los de 6-7 años².

Fenotipos del asma

- Sibilancias precoces transitorias: el primer episodio se inicia generalmente antes del primer año y tienden a desaparecer a los 3 años. Suponen entre el 40-60% de todos los casos de sibilancias recurrentes del lactante. No suelen tener origen atópico. La función pulmonar suele estar disminuida al nacimiento y mejora con el tiempo, aunque los valores medios persisten bajos a los 16 años. Entre los factores de riesgo más relevantes se encuentran el tabaquismo materno, el sexo masculino, la prematuridad, la convivencia con hermanos mayores y/o la asistencia a guardería.

- Sibilancias persistentes no atópicas: comienzan antes de los 3 años y siguen persistiendo a los 6 años. Suponen el 20% de las sibilancias recurrentes del lactante. Afectan por igual a ambos sexos. No suelen tener antecedentes atópicos y el estudio alergológico suele ser negativo. La función pulmonar es normal al nacimiento y disminuida a los 6-11 años. Presentan hiperreactividad bronquial, que disminuye con la edad. Suele desaparecer hacia los 13 años.
- Sibilancias atópicas: suponen el 20% de las sibilancias y el primer episodio aparece después del primer año. Generalmente, son más frecuentes en varones. Suelen tener historia familiar de atopia con pruebas cutáneas positivas. La función pulmonar suele ser normal al nacer con descenso hasta los 6 años y posterior estabilización por debajo de la normalidad. Suele persistir a los 13 años y existe hiperreactividad bronquial.

Predicción del fenotipo asmático

Es importante intentar clasificar a los diversos pacientes pediátricos que comienzan en sus primeros años con sibilancias en un determinado fenotipo, con el fin de establecer un pronóstico. Para ello utilizaremos el algoritmo denominado "Índice predictivo de asma" (IPA):

- Criterios mayores:
 - Diagnóstico médico de asma en alguno de los padres.
 - Diagnóstico médico de eccema atópico.
- Criterios menores:
 - Presencia de rinitis alérgica diagnosticada por un médico.
 - Sibilancias no relacionadas con resfriados.
 - Eosinofilia igual o superior al 4% en sangre periférica.

Los niños menores de 3 años que presentan sibilancias recurrentes frecuentes y que cumplen al menos un criterio mayor

o dos de los tres menores tendrán mayor probabilidad de padecer un asma persistente atópica³.

Clasificación del asma

En la tabla I se muestra la clasificación del asma en la infancia⁴.

Tabla I. Clasificación del asma en la infancia

Episódica ocasional

- Pocas horas o días de duración
- Menos de una vez cada 10-12 semanas. Máximo 4-5 crisis/año
- Asintomático en intercrisis con buena tolerancia al ejercicio
- EFR normal en intercrisis ($FEV_1 > 80\%$, variabilidad del PEF $< 20\%$)

Persistente moderada

- Una vez/4-5 semanas
- Síntomas leves en intercrisis
- Sibilancias a esfuerzos moderados
- Síntomas nocturnos ≤ 2 veces/semana
- Necesidad de $\beta_2 \leq 3$ veces/semana
- EFR: FEV_1 70-80%, variabilidad del PEF 20-30%

Episódica frecuente

- Menos de una vez cada 5-6 semanas. Máximo 6-8 crisis/año
- Sibilancias a esfuerzos intensos
- EFR normal en intercrisis ($FEV_1 > 80\%$, variabilidad del PEF $< 20\%$)

Persistente grave

- Episodios frecuentes
- Síntomas en intercrisis
- Sibilancias a esfuerzos mínimos
- Síntomas nocturnos > 2 veces/semana
- Necesidad de $\beta_2 > 3$ veces/semana
- EFR: $FEV_1 < 70\%$, variabilidad del PEF $> 30\%$

EFR, exploración funcional respiratoria; FEV_1 , volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF, pico máximo de flujo espiratorio.

Diagnóstico

- Presentación clínica: síntomas típicos, como tos, disnea y sibilancias y otros asociados (por ejemplo, fiebre y síntomas otorrinolaringológicos), y valoración de su intensidad, de su frecuencia y de sus desencadenantes.
- Valoración funcional: la espirometría forzada requiere la colaboración activa del paciente, por lo que generalmente no

puede realizarse hasta los 5-6 años. En los niños preescolares o no colaboradores se puede realizar pletismografía corporal u oscilometría por impulsos, resistencias por oclusión o compresión toracoabdominal. No se recomienda la utilización del pico máximo del flujo espiratorio máximo para el diagnóstico funcional del asma.

- Valoración alergológica: permite establecer si existe uno o varios alérgenos implicados en la patología del paciente. Para ello se realizan pruebas cutáneas y, en ocasiones, es preciso completarlas con la determinación de la IgE específica.

Tratamiento

Medidas generales

La educación sanitaria del niño y de su familia encaminada al autocontrol es un componente esencial en el manejo del asma. También se deben llevar a cabo medidas ambientales, tales como la evitación del tabaquismo y la evitación de los alérgenos.

Tratamiento del episodio agudo

Dependerá de la gravedad del episodio. La valoración de una crisis asmática se basa fundamentalmente en criterios clínicos, entre los cuales destacan la frecuencia respiratoria, la presencia de sibilancias y la existencia de retracciones del esternocleidomastoideo, variables que recoge el *Pulmonary Score* (PS) (tabla II)⁴:

- Crisis leve: cuando la puntuación del PS es de 0-3 y la saturación de oxígeno es $> 94\%$.
- Crisis moderada: cuando la puntuación del PS es de 4-6 y la saturación de oxígeno es del 91-94%.
- Crisis grave: cuando la puntuación del PS es de 7-9 y la saturación de oxígeno es $< 91\%$.

Tabla II. Pulmonary Score para la valoración clínica de la crisis de asma*

| Puntuación | Frecuencia respiratoria | | Sibilancias | Uso de músculo accesorio (esternocleidomastoideo)** |
|------------|-------------------------|----------|---|---|
| | < 6 años | ≥ 6 años | | |
| 0 | < 30 | < 20 | No | No |
| 1 | 31-45 | 21-35 | Final espiración (estetoscopio) | Incremento leve |
| 2 | 40-60 | 36-50 | Toda la espiración (estetoscopio) | Aumentado |
| 3 | 46-60 | > 50 | Inspiración y espiración, sin estetoscopio*** | Actividad máxima |

* Se puntúa de 0 a 3 en cada uno de los apartados (mínimo 0, máximo 9).

** El uso de músculos accesorios se refiere sólo al esternocleidomastoideo, que es el único músculo que se ha correlacionado bien con el grado de obstrucción.

*** Si no hay sibilancias y la actividad del esternocleidomastoideo está aumentada, el apartado "Sibilancias" se debe puntuar con un 3.

El episodio agudo de asma se trata con oxígeno en todos aquellos niños con una saturación de oxígeno de < 94%, con broncodilatadores de acción corta a demanda en un inhalador presurizado más espaciador y con corticoides sistémicos, al menos en crisis moderadas y graves, tal como se describe en la figura 14.

Tratamiento de mantenimiento

Debe ser escalonado. Encontramos dos grupos de fármacos antiasmáticos principales: los broncodilatadores (β_2 de larga/corta duración y anticolinérgicos) y antiinflamatorios (corticoides inhalados y orales, antagonistas de los receptores de los leucotrienos y cromonas). También se pueden utilizar metilxantinas y anticuerpos monoclonales dirigidos contra la IgE (anti-IgE), como el omalizumab.

El tratamiento de mantenimiento es diferente en función de si el paciente es mayor o menor de 3 años (tablas III y IV)⁴. La clasificación del asma de un niño tiene el exclusivo interés de orientar el tratamiento a elegir en un primer momento. Posteriormente deberá ser la evolución clínica y la consecución de los objetivos

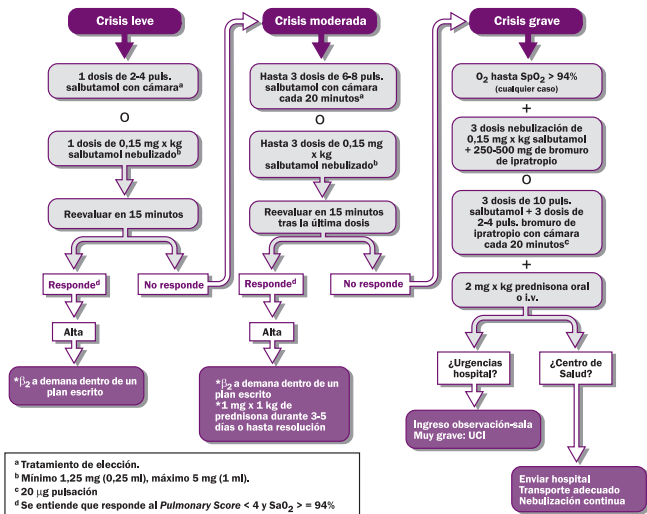


Figura 1. Tratamiento del episodio agudo de asma en pediatría.

i.v., intravenoso; O_2 , oxígeno; puls., pulsaciones; SaO_2 , saturación de oxígeno; UCI, unidad de cuidados intensivos.

de control los que dictan las modificaciones del mismo. Como ya se ha señalado, el tratamiento del asma es escalonado. De forma que, al igual que se sube de escalón cuando el control es insuficiente, es igualmente importante bajar de escalón para mantener un control adecuado con la mínima medicación efectiva.

Inmunoterapia específica

La inmunoterapia, tanto la subcutánea como la sublingual, ha demostrado su efecto beneficioso cuando se utilizan extractos bien estandarizados y ser segura cuando se administra con buena estabilidad clínica. Es eficaz en términos de reducción de los síntomas, de la medicación de rescate y mantenimiento y de la hiperrespuesta bronquial.

Tabla III. Tratamiento inicial de mantenimiento en el niño menor de 3 años⁴

| Gravedad del asma | Control de base de la enfermedad | | Alivio de los síntomas |
|--|----------------------------------|--|---------------------------------|
| | Elección | Alternativa | |
| Episódica ocasional | No precisa | No precisa | AA-β ₂ -AC a demanda |
| Episódica frecuente | | | AA-β ₂ -AC a demanda |
| IPA – | Habitualmente no precisa | Valorar respuesta: ARLT GCI dosis bajas | |
| IPA + | GCI dosis bajas | ARLT | |
| Persistente moderada | GCI dosis medias | GCI dosis bajas + ARLT | AA-β ₂ -AC a demanda |
| Antes dar este paso replantearse el diagnóstico y la adecuada administración del tratamiento | | Valorar respuesta a los 3 meses. Retirar si no hay respuesta y si no existen factores de riesgo | |
| Persistente grave | | GCI dosis altas Se puede considerar una o varias: Añadir ARLT Añadir AA-β ₂ -AL Añadir GC oral | |

AA-β₂-AC, agonista β₂-adrenérgico de corta duración; AA-β₂-AL, agonista β₂-adrenérgico de larga duración; ARLT, antagonista de los receptores de los leucotrienos; GC, glucocorticoide; GCI, glucocorticoide inhalado; IPA, índice predictivo de asma.

Suele estar indicada en casos de asma episódica frecuente o persistente moderada, cuando los síntomas no se controlan adecuadamente mediante la evitación del alérgeno y con el tratamiento farmacológico, y cuando hay síntomas de rinitis y asma.

Por el contrario, se contraindica en casos de inmunodeficiencias o enfermedades autoinmunes graves o hepatopatía crónica y cuando no se permite un seguimiento adecuado.

Tabla IV. Tratamiento inicial de mantenimiento en el niño mayor de 3 años

| Gravedad del asma | Control de base de la enfermedad | | Inmunoterapia | Alivio síntomas |
|----------------------|----------------------------------|--|---------------|---------------------------------|
| | Tratamiento farmacológico | | | |
| | Elección | Alternativa | | |
| Episódica ocasional | No precisa | No precisa | | AA-β ₂ -AC a demanda |
| Episódica frecuente | GCI dosis bajas | ARLT | ITE* | AA-β ₂ -AC a demanda |
| Persistente moderada | GCI dosis medias | GCI dosis bajas + AA-β ₂ -AL** o GCI dosis bajas + ARLT | ITE* | AA-β ₂ -AC a demanda |
| Persistente grave | | GCI dosis medias/altas + AA-β ₂ -AL | | AA-β ₂ -AC a demanda |
| | | Se puede considerar una o varias: Añadir GC oral Añadir ARLT Añadir metilxantinas Añadir anticuerpos monoclonales anti-IgE | | |

* Valorar inmunoterapia específica según apartado.

** En niños mayores de 4 años.

AA-β₂-AC, agonista β₂-adrenérgico de corta duración; AA-β₂-AL, agonista β₂-adrenérgico de larga duración; anti-IgE, anticuerpos monoclonales dirigidos contra la inmunoglobulina E; ARLT, antagonista de los receptores de los leucotrienos; GC, glucocorticoide; GCI, glucocorticoide inhalado; ITE, inmunoterapia específica.

Bibliografía

1. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, AllerGen WJ, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008; 63 (Supl 86): 8-160.
2. Garde J, Moral Gil L. Asma en la infancia. En: Quirce S, Carrillo T, Olagüibel JM. *Asma* (Vol. II). 1.ª ed. Barcelona: MRA ediciones; 2004. p. 87-107.
3. Vidal C, Garde J, Álvarez-Puebla MJ. Formas especiales de asma: edad infantil, edad avanzada, asma inducida por ejercicio, asma en el embarazo, enfermedad pulmonar inducida por Aspirina y asma de difícil control. En: Peláez A, Dávila JJ, editores. *Tratado de Alergología*. 1.ª ed. Madrid: Ergon; 2007. p. 655-84.
4. Castillo Laita JA, De Benito-Fernández J, Escribano A, Fernández-Benítez M, García de la Rubia S, Garde J, et al. Consenso sobre tratamiento del asma en pediatría. *An Pediatr (Barc.)*. 2007; 67(3): 253-73.

NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

Elena Caballero Naranjo, Patricia Verdú López

SUPERVISORA: Lourdes Almeida Quintana

Servicio de Alergología

Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

INTRODUCCIÓN

Descrita por primera vez en 1874, la neumonitis por hipersensibilidad (NH), o alveolitis alérgica extrínseca, es un trastorno inflamatorio del pulmón que abarca las paredes alveolares y las vías respiratorias terminales, inducido por inhalación repetida de diversos agentes orgánicos por un hospedador susceptible¹.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia e incidencia de la NH es baja, aunque con toda seguridad una de sus razones es el infradiagnóstico^{2,3}. Sólo unos pocos individuos (5-15%) de toda la población expuesta desarrollan la enfermedad y en ello influyen factores genéticos y ambientales y las características del propio antígeno. El llamado "pulmón del granjero" es una de las formas más comunes y afecta al 0,4-7% de todos los granjeros.

El tabaquismo se asocia con una disminución del riesgo de padecer la enfermedad, sin embargo, una vez que ésta está instaurada, no atenúa su severidad y puede predisponer a la cronicidad⁴⁻⁷.

ETIOLOGÍA

Se han descrito más de 50 antígenos diferentes causantes de la NH que están relacionados con una gran variedad de trabajos y aficiones. Estos agentes etiológicos se pueden clasificar en tres categorías⁸:

- Microorganismos (bacterias, hongos y amebas), de los cuales la bacteria más frecuente es *Faeni rectivirgula*, presente en el heno y responsable del pulmón del granjero.
- Proteínas animales, mucina e inmunoglobulina (Ig) A, relacionadas con el pulmón del criador de aves.
- Compuestos químicos de bajo peso molecular, como el isocianato, causante del pulmón del pintor.

PATOGENIA

Los antígenos se adquieren por vía aérea a partir de aerosoles. Las partículas sensibilizantes son las de pequeño tamaño (micras), capaces de llegar a los alvéolos. Los antígenos parecen desarrollar dos tipos de reacciones de hipersensibilidad:

- Una reacción por inmunocomplejos, mediada por anticuerpos IgG.
- Una reacción de inmunidad celular en la que participan linfocitos CD4 del fenotipo Th1 y CD8 citotóxicos y macrófagos, con formación de granulomas y estimulación de fibrogenesis en las fases más avanzadas.

CLÍNICA

La NH es una enfermedad dinámica y con una amplia gama de manifestaciones clínicas. Se describen tres fases clásicas:

- Forma aguda: tras inhalaciones masivas del antígeno en un corto periodo de tiempo. Al cabo de 4 a 8 horas de la inha-

lación, aparecen malestar general, tos seca, disnea de grado variable sin sibilancias, fiebre, escalofríos y dolor torácico. Se pueden auscultar crepitantes finos en las bases y objetivar taquipnea.

- Forma subaguda: tras inhalaciones continuas, pero no masivas, del agente causal. Los síntomas aparecen de forma insidiosa durante unas semanas y consisten en malestar general, astenia, pérdida de peso, tos seca (a veces también productiva) y disnea, que puede llegar a ser severa con cianosis e incluso requerir hospitalización. Se realiza exploración física similar a la de la fase aguda.
- Forma crónica: contacto permanente con el antígeno. Clínicamente indistinguible de la de una fibrosis pulmonar de cualquier otra etiología. La exploración física puede revelar acropaquias, que es un signo predictor del grado de deterioro clínico. Puede evolucionar desfavorablemente hacia hipertensión pulmonar y fallecimiento del paciente⁹.

DIAGNÓSTICO

No hay ningún dato clínico o de laboratorio preciso de la NH, por lo que es necesario reunir una serie de datos en forma conjunta para poder elaborar un diagnóstico definitivo. En 1997, Schuyler y Cormier propusieron seis criterios mayores y tres menores de los que se precisan cuatro y dos, respectivamente, para la confirmación de la enfermedad^{8,9}. Un algoritmo para el diagnóstico se describe en la figura 1^{10,11}.

- Criterios mayores:
 - Historia de síntomas compatibles que aparecen o empeoran horas después de la exposición.
 - Confirmación de la exposición al antígeno.
 - Cambios compatibles en radiografía de tórax o tomografía computarizada de alta resolución.
 - Linfocitosis en el lavado broncoalveolar.

- Hallazgos histológicos compatibles.
- Provocación.
- Criterios menores:
 - Estertores crepitantes.
 - Disminución de la capacidad de difusión.
 - Hipoxemia arterial en reposo o tras ejercicio.

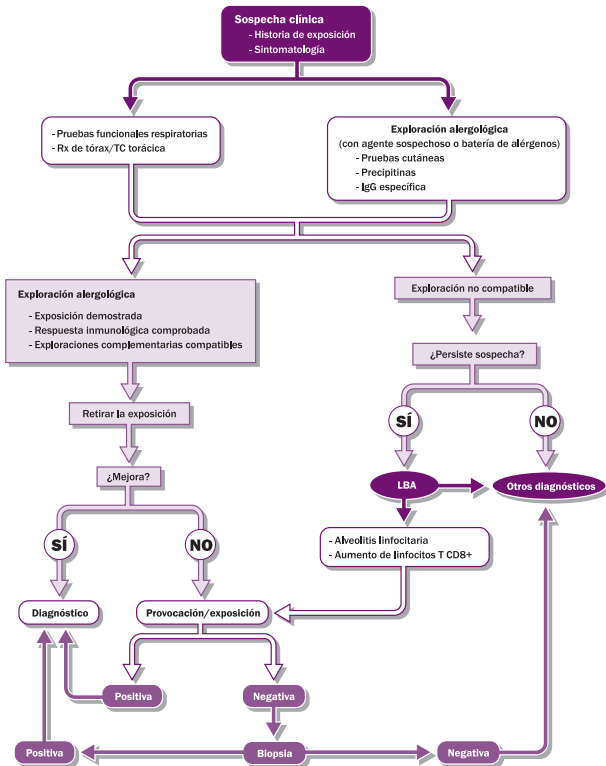


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de las neumonitis por hipersensibilidad.

IgG, inmunoglobulina G; LBA, lavado broncoalveolar; Rx, radiografía; TC, tomografía computarizada.

El diagnóstico diferencial incluye otras enfermedades pulmonares intersticiales, particularmente la sarcoidosis, enfermedades pulmonares que cursan con infiltrados recurrentes y síntomas generales y otros procesos¹⁰.

TRATAMIENTO

El tratamiento se basa en suprimir el contacto con la fuente alérgica causante de la enfermedad; al mismo tiempo se debe eliminar el componente inflamatorio a nivel parenquimatoso, lo cual se logra esencialmente con manejo antiinflamatorio. Se usarán en forma inicial esteroides sistémicos a dosis de 0,5 a 1 mg/kg de peso al día, con una disminución paulatina cada 4-6 semanas hasta lograr suspender el tratamiento de forma definitiva, lo que, sin embargo, va a estar relacionado con la cronicidad de la entidad. Por ello, en los casos subagudos y crónicos nos vemos en la necesidad de sostener una dosis de mantenimiento de los esteroides (10 a 20 mg/día) por periodos prolongados¹¹.

PRONÓSTICO

En las fases agudas y subagudas el pronóstico es bueno si se evitan posteriores exposiciones, aunque la resolución es algo más lenta en la subaguda. La fase crónica suele seguir un curso lento e irreversible hacia la fibrosis¹⁰.

Bibliografía

1. Cormier Y, Lacasse Y. Keys to the diagnosis of hypersensitivity pneumonitis: The role of serum precipitins, lung biopsy, and high-resolution computed tomography. *Clin Pulm Med.* 1996; 3: 72.
2. Rose C, King TE. Controversies in hypersensitivity pneumonitis. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 145: 1-2.

3. López M, Salvaggio JE. Epidemiology of hypersensitivity pneumonitis/allergic alveolitis. *Monogr Allergy*. 1987; 21: 70-86.
4. Lalancette, M, Carrier, G, Laviolette, M, et al. Farmer's lung: Long-term outcome and lack of predictive value of bronchoalveolar lavage fibrosing factors. *Am Rev Respir Dis*. 1993; 148(1): 6-21.
5. Salvaggio, JE. The identification of hypersensitivity pneumonitis. *Hosp Pract*. 1995; 30: 57-62.
6. Dalphin JC, Debieuvre D, Pernet D, et al. Prevalence and risk factors for chronic bronchitis and farmer's lung in French dairy farmers. *Br J Ind Med*. 1993; 50: 941.
7. Murin S, Bilello KS, Matthay R. Other smoking-affected pulmonary diseases. *Clin Chest Med*. 2000; 21(1): 121-37.
8. Cebollero P, Echechipía S, Echevoyen A, Lorente MP, Fanlo P. Neumonitis por hipersensibilidad (alveolitis alérgica extrínseca). *Anales Sis San Navarra*. 2005; 28(1 Suppl).
9. Carrillo T, Martínez D, Cumplido J, Rodríguez de Castro F. Neumonitis por hipersensibilidad. En: Peláez A, Dávila I, editores. *Tratado de Alergología*. 1.ª ed. Madrid: Ergon; 2007. p. 755-71.
10. Brasó JV. Neumonitis por hipersensibilidad. En: Brasó JV, Jorro, G, editores. *Manual de alergia clínica*. Barcelona: Masson; 2003. p. 303-5.
11. Mejía ME, Suárez TJ, Arreola A, Alonso D, Estrada A, Carrillo G, et al. Neumonitis por hipersensibilidad. *Neumología y Cirugía Torácica*. 2007; 66(3): 115-23.

ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA Y EOSINOFILIAS PULMONARES

Teresa Garriga Baraut

SUPERVISORA: Victoria Cardona Dahl

Servicio de Alergología
Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA

Definición y etiología

La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) es una enfermedad pulmonar producida por la hipersensibilidad a antígenos de *Aspergillus*. El agente responsable suele ser *A. fumigatus*, aunque hay descritas reacciones similares a otras especies de *Aspergillus* u otros hongos (*A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. versicolor*, *A. glaucus*, *A. clavatus*, *A. cervinus*, *A. candidus*, *A. flavipes* y *A. ustus* o *Candida albicans*)¹. *Aspergillus* es un hongo latente y termotolerante que reside en la materia orgánica en descomposición. Su forma de reproducción es por esporas que germinan y se introducen fácilmente en las vías aéreas formando hifas que colonizan los bronquios de individuos susceptibles (asma atópico, fibrosis quística)².

Fisiopatología

No está bien establecida. Se ha sugerido una respuesta de hipersensibilidad (HS) tipo I mediada por inmunoglobulina E (IgE), una

HS tipo III (anticuerpos precipitantes frente *A. fumigatus*) y una HS celular o tipo IV (lesiones granulomatosas e infiltración linfocítica pulmonares)³.

Manifestaciones clínicas

Se caracteriza por episodios recurrentes de tos y disnea con síntomas sistémicos inespecíficos (malestar general, fiebre, astenia, cefalea...). Más de la mitad de los pacientes presentan expectoración y eliminan tapones de moco de color marrón o dorado, que contienen micelos de *Aspergillus*. Se han definido cinco estadios o formas clínicas de la enfermedad (tabla I).

Tabla I. Estadios, clínica y tratamiento

| Estadio | Clínica | Tratamiento |
|---|---|---|
| Aguda o estadio I | Manifestaciones sistémicas y episodio agudo similar a un ataque de asma. Alteraciones radiológicas y serológicas propias de la ABPA | Prednisona oral (0,5 mg/kg en dosis matutina única durante 2 semanas). Si la clínica remite, se mantendrá la misma dosis pero a días alternos durante 2,5 meses |
| Remisión o estadio II | Asintomático. Sin infiltrados visibles en la Rx de tórax durante 6 meses tras la retirada del tratamiento | No tratamiento |
| Exacerbación o recurrencia o estadio III | Exacerbaciones recurrentes con las mismas características que en el estadio I | Mismo tratamiento que en estadio I. |
| Asma cortico-dependiente o estadio IV | Evolución progresiva del asma hasta convertirse en corticodependiente | Corticoides orales permanentemente |
| Fibrosis pulmonar terminal o estadio V | Fibrosis pulmonar. Abundantes esputos secundarios a las bronquiectasias. Insuficiencia respiratoria, cor pulmonale. Complicaciones como las neumonías | Oxigenoterapia y/o trasplante pulmonar |

ABPA, aspergilosis broncopulmonar alérgica; Rx, radiografía.

Diagnóstico

El diagnóstico de la ABPA se basa en los criterios de Rosenberg et al.⁴. Se consideran cinco criterios esenciales (tabla II). La presencia de bronquiectasias centrales es prácticamente patognomónica de una ABPA. Los pacientes con bronquiectasias centrales se clasifican como ABPA-BC; la ausencia de las mismas por tomografía computarizada de alta resolución clasifica la ABPA como seropositiva (ABPA-S) si se cumplen el resto de criterios esenciales⁵.

Tabla II. Criterios diagnósticos de la aspergilosis broncopulmonar alérgica

Criterios mínimos esenciales para el diagnóstico de la ABPA-BC

- Asma (de leve-intermitente hasta persistente-grave)
- Bronquiectasias proximales o centrales
- IgE sérica total elevada (> 1.000 ng/ml o > 410 UI/ml)
- Hipersensibilidad cutánea inmediata frente *A. fumigatus*
- IgE y/o IgG séricas anti-*Aspergillus* positivas a elevadas concentraciones

Criterios adicionales

- Infiltrados transitorios y/o fijos en las radiografías de tórax
- Precipitinas positivas para *A. fumigatus*
- Eosinofilia en sangre (> 1.000 eosinófilos/mm³)

ABPA-BC, aspergilosis broncopulmonar alérgica con bronquiectasias centrales; IgE, inmunoglobulina E; IgG, inmunoglobulina G.

Los alelos HLA-DR2 y HLA-DR5, especialmente los subtipos DRB1*1501 y DRB1*1503, aumentan la predisposición a la ABPA, mientras que el HLA-DQ2 confiere resistencia⁶. La sensibilización de la IgE específica a los alérgenos Asp f2, Asp f4, Asp f6 y Asp f16 parece ser sugestiva de ABPA, mientras que la IgE frente a Asp f1, Asp f3, Asp f5, Asp f7 y Asp f9 es más típica de fenómenos de sensibilización alérgica por *Aspergillus*⁷.

En las imágenes radiológicas hallamos alteraciones agudas o crónicas (tabla III).

Las pruebas de función respiratoria muestran un patrón restrictivo con disminución de la capacidad de difusión o a veces un patrón mixto por la obstrucción típica del asma⁸.

En el lavado broncoalveolar (LBA) se observa elevación de la IgE y de la inmunoglobulina G (IgG) específicas superior que en suero. La biopsia bronquial se reserva para pacientes con formas atípicas que no cumplen los criterios diagnósticos necesarios. Es diagnóstica si se observan impactaciones de moco con hifas que lo colonizan y cristales de Charcot-Leyden⁹.

Son hallazgos histológicos típicos los granulomas inflamatorios, la impactación mucoide, la bronquiolitis exudativa, la eosinofilia tisular y las hifas fúngicas en la luz bronquial.

Tabla III. Alteraciones radiológicas típicas de la aspergilosis broncopulmonar alérgica

Alteraciones radiológicas agudas

- Bronquiectasias centrales e infiltrados pulmonares transitorios perihiliares predominantemente en lóbulos superiores
- Atelectasias segmentarias y/o con pérdida de volumen (secundarias a tapones mucosos)
- Imágenes en pasta de dientes o copa de vino (impactación mucoide)
- Imágenes en vía de tren (paredes bronquiales inflamadas y edematosas)
- Imágenes en dedo de guante (opacidades tubulares ramificadas correspondientes a bronquios distales rellenos de secreciones)
- En la TACAR, se observan tapones de moco, atelectasias lobares o subsegmentarias y cicatrices lineales. Procedimiento de elección para identificar bronquiectasias centrales; el tracto distal suele ser normal

Alteraciones radiológicas crónicas

- Fibrosis pulmonar (predominio en lóbulos superiores) con fibrosis parenquimatosa en panal de abeja y áreas de enfisema local con formación de bullas
- Bronquiectasias que simulan imágenes en anillo y en líneas paralelas (bronquios dilatados en sección transversal y en plano tangencial, respectivamente)

TACAR, tomografía (axial) computarizada de alta resolución.

Tratamiento

El tratamiento se basa en la corticoterapia oral (tabla I). Los fármacos fungicidas (itraconazol, 200 mg/12 horas vía oral durante 16 semanas) sólo constituyen una terapia adyuvante con el fin de reducir las dosis de corticoides¹⁰⁻¹². La inmunoterapia con *Aspergillus* está contraindicada. La determinación seriada de la IgE sérica total, cada mes durante el primer año, es útil para el seguimiento de la respuesta al tratamiento, a la vez que se resuelven los infiltrados en la radiografía de tórax y mejora el funcionalismo pulmonar del paciente.

EOSINOFILIAS PULMONARES

Definición

Las eosinofalias pulmonares son un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por infiltrados pulmonares ricos en eosinófilos, pudiendo existir (aunque no siempre) eosinofilia periférica. En general, el diagnóstico se basa en datos clínicos, radiológicos y en el LBA. En función de su etiología, las eosinofalias se clasifican en idiopáticas, si se desconoce el agente causal, y secundarias, si se conoce la causa. Clínicamente, todas ellas se manifiestan por malestar general, fiebre, tos, disnea y, en ocasiones, hemoptisis. En la tabla IV¹³⁻¹⁶ se recogen las características clínicas de las entidades más relevantes que cursan con eosinofilia pulmonar.

Otras entidades

- Eosinofilia tropical: ocasionada por microfilarias, es común en el sudeste de Asia, África, la India y Sudamérica. Presenta una marcada eosinofilia periférica (> 3.000/l). El tratamiento con dietilcarbamazina obtiene una buena respuesta.
- Micosis broncopulmonares alérgicas: los hallazgos clínico-radiológicos son similares a los de la ABPA. Su diagnóstico

Tabla IV. Enfermedades que presentan eosinofilia pulmonar

| Características | Criterios diagnósticos | Hallazgos radiológicos | Laboratorio | Tratamiento |
|--|--|--|---|---|
| <p>Neumonía eosinofílica crónica o enfermedad de Carrington</p> <p><i>Etiología desconocida</i></p> | <p>Inicio subagudo (síntomas respiratorios > 2 semanas), hipoxemia leve, infiltrados difusos periféricos, eosinofilia en LBA y/o sangre, ausencia de infecciones por parásitos u hongos, ausencia de fármacos</p> | <p>Infiltrados periféricos bilaterales en lóbulos superiores. Si son generalizados dan una imagen de "negativo del edema pulmonar". TC: adenopatías mediastínicas y opacidades* en vidrio deslustrado"</p> | <p>Eosinofilia sanguínea > 30%, eosinofilia en LBA > 60%, reactivantes de fase aguda ↑ y anemia ferropénica</p> | <p>Prednisona 0,5-1 mg/Kg de 6 a 12 meses (descenso gradual según remisión clínica) con respuesta completa y precoz a corticoides. Recidiva frecuente (50% de los casos) al suprimir corticoterapia</p> |
| <p>Neumonía eosinofílica aguda</p> <p><i>Etiología desconocida</i></p> | <p>Más frecuente en ♂ entre 20 y 40 años, sin antecedentes de atopia ni de asma, relación con inicio precoz de hábito tabáquico o con exposición a estímulos ambientales</p> | <p>Fiebre aguda (< 7 días), insuficiencia respiratoria que puede precisar ventilación mecánica, opacidades pulmonares difusas, eosinofilia en LBA > 25%, rápida respuesta al tt. sin recidivas, descartar etiologías infecciosas o fármacos</p> | <p>Inespecíficos. Eosinofilia en LBA > 25%, VSG y PCR ↑, leucocitosis neutrofílica y, en ocasiones, eosinofilia sanguínea</p> | <p>Prednisona oral 40-60 mg/día hasta resolución clínica y de los infiltrados radiológicos (2-6 semanas). Reducir 5mg cada semana hasta la supresión del tt. Si hay insuficiencia respiratoria, aumentar corticoterapia (60-125 mg/6 horas)</p> |
| <p>Síndrome de Churg-Strauss o anginitis granulomatosa alérgica</p> <p><i>Etiología desconocida</i></p> | <p>♀ = ♂, 3.^a y 4.^a décadas de la vida. Tres fases: > Prodromica (asma 95%) > Eosinofílica > Vasculítica Pronóstico muy bueno</p> | <p>Infiltrados pulmonares parcheados bilaterales y transitorios a veces con exudado pleural rico en eosinófilos, adenopatías hilares. TC: opacidades bilaterales, consolidación del espacio aéreo subpleural y ↓ del calibre de la pared bronquial</p> | <p>Eosinofilia periférica > 10%, leucocitosis, VSG ↑, anemia, ↑ IgE total, hiper gammaglobulinemia, p-ANCA (> 50% de los casos)</p> | <p>Prednisona oral 0,5 a 1,5 mg/Kg/día durante 6-12 semanas. Posteriormente continuar a dosis bajas a días alternos hasta 12 meses. Alternativas terapéuticas: ciclofosfamida, azatioprina, metotrexate, micofenolato, gammaglobulinas intravenosas, clorambucil e interferon-α</p> |

| | | | | | |
|---|--|---|---|---|--|
| <p>Síndrome hiperesoinfílico idiopático <i>Etiología desconocida</i></p> | <p>9.º, 1.º, 3.º o 4.º década de vida. Entidad rara y de mal pronóstico</p> | <p>Eosinofilia sanguínea (> 1.500/l) durante 6 meses, disfunción multiorgánica (cutánea, cardíaca, neurológica neuropatía periférica, hepatoesplenomegalia), ausencia de otras causas de eosinofilia</p> | <p>Infiltrados intersticiales, opacidades en vidrio esmerilado, pequeños nódulos y derrame pleural (50% de los casos)</p> | <p>Eosinofilia periférica con leucocitosis. IgE total ↑, anemia</p> | <p>Prednisona oral 1 mg/kg/día (respuesta < 50% de los casos). Otros tt.: inmunosupresores, interferón-α, etoposido, hidroxiurea, vincristina, agentes quimioterápicos, imatinib, mepolizumab y trasplante de médula ósea</p> |
| <p>Eosinofilia pulmonar simple (síndrome de Löffler)</p> | <p>Idiopática u ocasionada por parásitos (<i>Ascaris lumbricooides</i> es el más frecuente) o fármacos</p> | <p>Eosinofilia con síntomas inespecíficos escasos o ausentes</p> | <p>Infiltrados pulmonares bilaterales migratorios periféricos</p> | <p>Eosinofilia en sangre</p> | <p>Curso benigno y autolimitado; en raras ocasiones precisa corticoides. Si hay infección por <i>Ascaris</i>: mebendazol 100 mg/12 h durante 3 días</p> |
| <p>Granulomatosis broncocéntrica</p> | <p>Poco frecuente Diagnóstico diferencial con ABPA</p> | <p>El diagnóstico requiere biopsia (inflamación granulomatosa necrotizante del epitelio bronquial) y es de exclusión</p> | <p>Imágenes con aspecto de masa (sugieren neoplasia pulmonar) e impactos mucosos (neumatoceles)</p> | <p>Posible eosinofilia sanguínea</p> | <p>Corticoides. Descartar infecciones asociadas (básicamente por hongos o micobacterias) antes de iniciar tt.</p> |
| <p>Eosinofilia pulmonares por fármacos</p> | <p>Fármaco característico, nitrofurantoina</p> | <p>Sospecha clínica (un fármaco y resolución del cuadro tras su supresión)</p> | <p>Infiltrados intersticiales y alveolares basales ± derrame pleural</p> | <p>Posible eosinofilia sanguínea</p> | <p>Supresión del fármaco y, en raras ocasiones, se puede precisar prednisona oral (30-60 mg/día durante 5-7 días)</p> |
| <p>Eosinofilia pulmonares por infecciones parasitarias</p> | <p>Migración de parásitos a través del pulmón (<i>Ascaris lumbricooides</i> es el más frecuente)</p> | <p>Identificación del parásito o sus huevos en esputo, LBA o biopsia pulmonar. Clínica inespecífica. Más frecuente en inmunodeprimidos</p> | <p>Infiltrados perihiliares bilaterales de poca intensidad</p> | <p>Markada eosinofilia sanguínea, IgE total ↑</p> | <p>Si hay infección por <i>Ascaris</i>: mebendazol 100 mg/12 h durante 3 días</p> |

♂, mujer; ♀, hombre; ABPA, aspergilosis broncopulmonar alérgica; IgE, inmunoglobulina E; LBA, lavado broncopulmonar; p-ANCA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos perinucleares; PCR, proteína C reactiva; TC, tomografía computarizada; tt., tratamiento; VSG, velocidad de sedimentación globular.

consiste en identificar el agente causal mediante cultivos de esputo o detección de precipitinas.

- Síndrome de eosinofilia-mialgia: producido por la administración de suplementos dietéticos de L-triptófano.
- Enfermedades pulmonares que cursan en ocasiones con eosinofilia (la eosinofilia pulmonar no es el signo más relevante):
 - Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada.
 - Enfermedades intersticiales del pulmón: fibrosis pulmonar idiopática, neumonitis por hipersensibilidad y granulomatosis pulmonar de células de Langerhans.
 - Enfermedades malignas: linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica, carcinoma broncogénico y tumores con metástasis pulmonares.
 - Infecciones: tuberculosis pulmonar, sida y neumonía por *Pneumocystis carinii*.
 - Enfermedades sistémicas asociadas a eosinofilia: artritis reumatoide, sarcoidosis, síndrome de Sjögren y neumonitis postradiación.

Bibliografía

1. Raper KB, Fennell DL. The genus *Aspergillus*. En: Robert E, editor. Tratado de micología médica. 3.ª ed. Philadelphia: WB Saunders; 1988. p. 668-703.
2. Rapaka RR, Kolls JK. Pathogenesis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: current understanding and future directions. *Med Mycol.* 2008; 30: 1-7.
3. Tonnel AB, Tillie-Leblond I. Refractory asthma: diagnosing allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Presse Med.* 2008; 37(1 Pt 2): 161-6.

4. Rosenberg M, Patterson R, Mintzer R, Cooper BJ, Roberts M, Harris KE. Clinical and immunologic criteria for diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Intern Med.* 1977; 86: 405-14.
5. Greenberger PA, Miller TP, Roberts M, Smith LL. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with and without evidence of bronchiectasias. *Ann Allergy.* 1993; 70: 333-8.
6. Slavin RG, Hutcheson PS, Chaulan B, Bellone CJ. An overview of allergic bronchopulmonary aspergilosis with some new insights. *Allergy Asthma Proc.* 2004; 25: 395-9.
7. Knutsen AP, Hutcheson PS, Slavin RG, Kurup VP. IgE antibody to *Aspergillus fumigatus* recombinant allergens in cystic fibrosis patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy.* 2004; 59: 198-203.
8. Patterson R, Greenberger PA, Lee TM, Liotta JL, O'Neill EA, Roberts M, et al. Prolonged evaluation of patients with corticosteroid-dependent asthma stage of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol.* 1987; 80: 663-8.
9. Bosken CH, Myers JL, Greenberger PA, Katzenstein AL. Pathologic features of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Am J Surg Pathol.* 1988; 12: 216-22.
10. Fink JN. Therapy of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2000; 42: 221-4.
11. Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, Moskovitz BL, Jerome DC, Catanzaro A, et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Eng J Med.* 2000; 342: 756-62.
12. Tillie-Leblond I, Tonnel AB. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy.* 2005; 60(8): 1004-13.
13. Wechsler ME, Pulmonary Eosinophilic Syndromes. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2007; 27, 477-92.
14. Cottin V, Cordier JF. Eosinophilic pneumonias. *Allergy.* 2005; 60: 841-57.
15. Klion AD, Bochner BS, Gleich GJ. Approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes: a workshop summary report. *J Allergy Immunol.* 2006; 117: 1292-302.
16. Alberts W. Eosinophilic interstitial lung disease. *Current Opinion in Pulmonary Medicine.* 2004; 10(5): 419-24.

PRURITO

Inmaculada Pérez Rangel

SUPERVISOR: Jesús Miguel García Menaya

Servicio de Alergología
Hospital Infanta Cristina. Badajoz

DEFINICIÓN

El prurito, del latín *prurio* (sentir picor), no es ni una enfermedad ni sinónimo de “alergia”, sino el gran síntoma dermatológico. Consiste en una sensación fisiológica que surge como reacción cutánea, de comienzo súbito y duración autolimitada, frente a múltiples estímulos ambientales y que se asocia a reflejo de rascado como respuesta de rechazo. Aunque antes era considerado como una forma leve de dolor, actualmente se sabe que es una modalidad sensorial primaria diferente, si bien pueden coexistir en una misma área.

FISIOPATOLOGÍA

Los receptores del prurito se encuentran en la dermis papilar, junto a la unión dermoepidérmica. El estímulo se transmite por fibras C lentas amielínicas hacia el cuerno dorsal de la médula espinal. A través del haz espinotalámico contralateral, llega a los núcleos laminares del tálamo y, posteriormente, al córtex cere-

bral. Se considera que el centro del prurito/rascado se encuentra en el suelo del IV ventrículo.

El mediador principal es la histamina. Estimulando *per se* el prurito o intensificando el estímulo de la histamina, se encuentran péptidos vasoactivos, encefalinas, sustancia P, prostaglandinas, proteasas, serotonina, citocinas y opioides.

CLASIFICACIÓN FISIOPATOLÓGICA

- Fisiológico: es súbito y autolimitado y está relacionado con un estímulo ambiental; no siempre se acompaña de reflejo de rascado.
- Patológico: es crónico y generalmente provoca rascado. Se subdivide en:
 - Periférico: los mediadores actúan sobre los receptores o de forma indirecta sobre la histamina. Es el más frecuente, secundario a procesos dermatológicos o sistémicos.
 - Central: se presupone mediado por péptidos endógenos.

CLASIFICACIÓN CLÍNICA

- Primario o sine materia.
- Secundario o cum materia: su origen se encuentra en lesiones cutáneas primarias objetivables como manifestación de una dermatosis.

ETIOLOGÍA

Atendiendo a la clasificación clínica y a la extensión de la afectación, se recogen los distintos procesos patológicos que son causa de prurito¹:

- Primario: generalizado (tabla I) o localizado (tabla II).
- Secundario: generalizado (tabla III) o localizado (tabla IV).

Tabla I. Causas de prurito primario generalizado

- | | | |
|------------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| • Senil | • Carcinoide | • MEN-II (Síndrome de Sipple) |
| • Acuagénico | • Paraneoplásico | • Ferropenia |
| • Linfoma de Hodgkin | • Tumor cerebral | • Gota |
| • Policitemia vera | • Esclerosis múltiple | • Parasitosis intestinal |
| • Leucemias (LLC) | • Uremia | • Alcohol, cafeína, morfina... |
| • Mieloma | • Diabetes | • Psicógeno |
| • Micosis fungoide | • Colestasis (embarazo) | • Mínimo o fisiológico |
| • Síndrome hipereosinofílico | • Hiper e hipotiroidismo | • Neurológico central |
| • VIH | • Hiperparatiroidismo | |

LLC, leucemia linfocítica crónica; MEN-II, neoplasias endocrinas múltiples tipo II; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla II. Causas de prurito primario localizado

- | | | | |
|--------|---------------|----------|--------------------------|
| • Anal | • Cicatricial | • Vulvar | • Neurológico periférico |
|--------|---------------|----------|--------------------------|

Tabla III. Causas de prurito secundario generalizado

- | | | |
|--|-----------------------------|---------------------------|
| • Urticaria | • Psoriasis | • Liquen simple crónico |
| • Anafilaxia | • Penfigoide (embarazo) | • Escabiosis, pediculosis |
| • Eccema crónico | • Síndrome de piel exhausta | • Dermatitis herpetiforme |
| • Dermatitis atópica | • Miliar | • Varicela |
| • Dermatitis seborreica | • Pitiriasis rosada | • Mastocitosis |
| • Toxicodermias (captopril, bleomicina...) | | |

Tabla IV. Causas de prurito secundario localizado

- | | | |
|-------------------------|---------------------------------------|--------------------------|
| • Picaduras | • Amiloidosis maculosa | • Dermatitis de contacto |
| • Dermatitis de estasis | • Síndromes escleroatróficos vulvares | |

CLÍNICA

La clínica observada es la de sus consecuencias, es decir, las lesiones de rascado¹: excoriaciones, alopecia, autoeccematización, furunculosis y, en caso de cronicidad, uñas "limadas", ade-

nopatías, hiperpigmentación y liquenificación (pápulas cubiertas de escamas y excoriaciones que se fusionan en una placa pigmentada con surcos cutáneos marcados).

Ciertas enfermedades cursan con prurito de características especiales (tabla V) que pueden orientar el diagnóstico².

Tabla V. Enfermedades que cursan con prurito de características especiales

| | |
|-----------------------|---|
| Anafilaxia | En cuero cabelludo, orofaríngeo, genital y palmoplantar |
| Colestasis | Generalizado, más frecuente en palmas y plantas |
| Dermatitis atópica | Lesiones pruriginosas en zonas de flexión |
| Linfoma de Hodgkin | Generalmente en piernas y muy intenso |
| Liquen simple crónico | Intenso prurito que conduce a área estrecha liquenificada |
| Psoriasis | De predominio nocturno, no restringido a área de placa psoriásica, que responde pobremente a antipruriginosos |
| Sarna y oxiuros | Empeora por las noches |
| Uremia | Generalizado, aunque más intenso en espalda, durante o tras la diálisis; muy difícil de tratar |
| Urticaria | Prurito intenso circunscrito y erupción eritematosa coalescente |
| Xerosis | De predominio en axilas y región superior de muslos |

DIAGNÓSTICO^{3,4}

Historia clínica

- Localización, inicio, duración e intensidad (interferencia con la vida diaria).
- Cronología: continuo, nocturno, estacional, laboral.
- Factores que alivian o agravantes. Exposición a alérgeno específico (en función de la profesión).
- Edad. Embarazo.
- Antecedentes de prurito. Dermatitis.
- Enfermedades malignas y sistémicas no malignas.

- Síntomas por aparatos.
- Hábitat, incluyendo viajes recientes. Convivencia con animales.
- Presencia de infecciones. Afectación de otros miembros de la familia.
- Nutrición e hidratación. Prácticas actuales en la atención de la piel.
- Uso de fármacos. Radioterapia.
- Estado psicoemocional. Historia psiquiátrica, abuso de alcohol y drogas.

Exploración física

- Superficie de la piel para detectar signos de infección o de reacción a fármacos.
- Turgencia de la piel, textura, color, temperatura y lesiones de rascado.
- Dermografismo.
- Búsqueda de surcos en escabiosis.
- Inmersión en agua de una zona en caso de prurito acuagénico.
- Inspección anogenital.
- Factores ambientales y físicos (por ejemplo, ropa).
- Exploración sistémica si no existen signos de trastorno cutáneo primario.

Pruebas complementarias

Si no hay evidencia de enfermedad cutánea ni respuesta a un ciclo corto de antihistamínicos, hay que repetir la evaluación en 2-4 semanas y entonces realizar:

- Hemograma y velocidad de sedimentación globular. Bioquímica hepatorenal, incluyendo el nitrógeno ureico en sangre (BUN, del inglés *blood urea nitrogen*) y creatinina; bilirrubina, transaminasas y fosfatasa alcalina; calcio y fósforo.

- Glucemia basal y prueba de sobrecarga.
- Análisis de sideremia, ferritina y transferina. Medición del ácido úrico, de la triyodotironina, de la tiroxina y de la hormona tiroestimulante.
- Análisis de orina.
- Inmunoglobulinas (Ig). IgE total y proteinograma.
- Serología hidatídica. IgE específica a *Ascaris* y *Equinococcus*. Prueba del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- Análisis de parásitos en heces seriados.
- Radiografía de tórax.
- Estudio alérgico. Biopsia cutánea.

TRATAMIENTO^{4,5}

Etiológico

En el caso de dermatitis herpetiforme, el tratamiento etiológico consiste en administrar sulfonas; en la sarna, escabicidas.

Preventivo

- Factores ambientales:
 - Ambiente fresco y húmedo. Ingesta de líquidos.
 - Detergentes suaves o añadir vinagre al agua de aclarado. Prendas no ajustadas y de algodón. Evitar mantas gruesas para dormir.
 - Terapias de relajación y música.
- Cuidados generales de la piel:
 - Baños: limitados en tiempo y número. Realizar con agua tibia y empleando jabones suaves y sobregrasos; agregar al principio extracto de avena/almidón; secar suavemente la piel; al final hidratar con aceite o cremas de forma generosa. Aplicar emolientes dos o tres veces al día y después del baño.

- Corte y limpieza de uñas para minimizar los efectos del rascado.
- Dieta: evitar el consumo de café, té, chocolate, bebidas de cola, alcohol, hidratos de carbono, picantes, sal, especias, fresas, tomates, crustáceos y otros histaminoliberadores.
- Profilaxis farmacológica: durante 3 meses, administrar ketotifeno 5 mg/12 horas durante 20 días al mes.

Sintomático

- Tópico:
 - Mentol al 0,25-2% o fenol, aunque son irritantes.
 - Harina de maíz: eficaz en el prurito secundario a radioterapia.
 - No antihistamínicos por fotosensibilización, salvo doxepina al 5% en crema.
 - Esteroides (furoato de mometasona): en cremas o intralesionales en dermatopatías y de uso no prolongado; evitar en radioterapia.
 - Anestésicos locales: gelatinas de lidocaína al 0,5-2% en pequeñas zonas por sensibilización, mezcla eutéctica de anestésicos locales (crema EMLA) o capsaicina en crema al 0,025-0,075% en caso de prurito braquiorradial, aunque es irritante.
 - Inhibidores de calcineurina (pimecrolimus y tacrolimus): de segunda línea, corto uso y no continuo; para dermatitis atópica leve-moderada, en inmunocompetentes de 2 años a adultos sin respuesta a tratamientos tópicos.
- Sistémico:
 - Antihistamínicos: el de elección es la hidroxicina 25-50 mg en dosis nocturna; en tratamiento más prolongado, administrar no sedativos (un comprimido en ayunas), si bien pueden combinarse los dos tipos.

- Corticoides: administrar prednisona oral en ciclos de 1 o 2 semanas; una dosis diaria de 20-40 mg en días alternos puede reducir los efectos adversos.
- Antiinflamatorios no esteroideos: contradictoriamente, pueden provocar prurito.
- Ansiolíticos (como diazepam) y antidepresivos tricíclicos (tipo doxepina): en dosis nocturna de 25-50 mg para prurito senil y dermatitis atópica.
- Colestiramina y rifampicina: son efectivas en enfermedades colestásicas.
- Naltrexona (50 mg/kg/día vía oral): está indicada en colestasis crónica refractaria.
- Rayos ultravioleta de onda A (UVA) y B, y psoralenos más UVA: indicados en insuficiencia renal y hepática crónicas; dermatitis atópica; prurito acuagénico; urticaria; policitemia vera; linfoma de Hodgkin, mastocitosis sistémica, linfoma T cutáneo; y VIH.

Otros

Otros tratamientos alternativos son la estimulación transcutánea, la hidroterapia y la acupuntura.

Bibliografía

1. Camacho F. Prurito, Eritemas. En: Armijo M, Camacho F. Tratado de Dermatología. Madrid: Aula Médica; 1998. Vol. 1: p. 101-9.
2. Sara B. Fazio. Pruritus. En: <http://www.uptodate.com>, 2008.
3. Guerra Pasadas F. Prurito. En: Pelta-Fernández R, Rubio-Sotés M. Diagnóstico diferencial en alergia e inmunología clínica. Madrid: Drug Farma; 2001. p. 221-31.
4. Brasó JV. Prurito. En: Brasó JV, Jorro G, editores. Manual de alergia clínica. Barcelona: Masson; 2003. p. 323-32.
5. Lovell P, Vender RB. Management and treatment of pruritus. Skin Therapy Lett. 2007; 12(1). En: <http://www.medscape.com>.

DERMATITIS ATÓPICA

Silvia Navarro Moreno

SUPERVISOR: Pere Gaig Jané

Unidad de Alergología

Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII. Tarragona

DEFINICIÓN

La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria de la piel, muy pruriginosa, con distribución típica de las lesiones según edad, de curso crónico y recidivante. Se asocia con historia personal o familiar de atopia y es más frecuente en la población infantil.

EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOPATOGENIA

La prevalencia de la dermatitis atópica ha aumentado en las últimas décadas y actualmente oscila entre el 15% y el 30% en la población infantil y entre el 2% y el 10% en adultos¹. La prevalencia parece más elevada en grandes ciudades, especialmente en las industrializadas, respecto a áreas rurales, en el sexo femenino (aunque en la infancia predomina en varones) en una proporción de 1,5:1, no encontrándose diferencias raciales significativas. En cuanto a la edad de aparición de la dermatitis atópica, en el 60% de los pacientes aparece antes del primer año de vida (en el 75% de los casos en los primeros 6 meses), en el 85% debuta antes de los 5 años y sólo en el 10% se inicia después de cumplir los 7 años.

Es un proceso multifactorial y en su desarrollo participan factores tanto inmunológicos como no inmunológicos. La susceptibilidad genética se demuestra por el hecho de que el 70% de los pacientes con dermatitis atópica tienen familiares de primer grado con una o más condiciones atópicas.

Aunque es desconocida, la patogenia de la dermatitis atópica apunta a una alteración en la regulación del sistema inmune¹. En la piel lesionada se produce un desequilibrio en las respuestas de los linfocitos T colaboradores tipo 1/tipo 2, una hiperproducción de inmunoglobulina E, alteraciones del metabolismo de las prostaglandinas, defectos en las funciones intrínsecas de los queratinocitos, una acumulación de eosinófilos activados en la piel y un incremento de las células de Langerhans, con aumento de su actividad como célula presentadora de antígenos.

El papel de la dieta es controvertido. Los alimentos pueden producir una exacerbación de la dermatitis atópica, fenómenos irritativos locales o cuadros de urticaria.

En cuanto a los aeroalérgenos, en la exacerbación de la dermatitis atópica pueden estar implicados como factores etiopatogénicos los ácaros del polvo doméstico, así como pólenes, epitelios de animales y hongos.

CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

Características clínicas

La dermatitis atópica comienza generalmente en la infancia, tiene una evolución crónica, cursa a brotes y en el 80% de los casos se asocia a rinitis o asma alérgica². La clínica se manifiesta en forma de una inflamación cutánea, de cronología y topografía bien definidas, intenso prurito (síntoma cardinal de la dermatitis atópica) y lesiones secundarias inducidas, en gran parte, por el rascado.

Los síntomas objetivos son eritema, edema/pápula, costras, excoriación, exudado y liquenificación que, por lo general, aparecen sobre una piel seca.

La distribución de las lesiones está influida por la edad del paciente:

- Dermatitis atópica precoz: aparece entre los 2 y los 24 meses de edad. La lesión predominante es el eccema agudo, en forma de eritema, exudación y costras. Las lesiones se inician en las mejillas y pueden afectar a la frente y al resto de la cara, excepto la zona centrofacial y los pabellones auriculares; tampoco afecta al cuero cabelludo y a otras zonas del tronco, dorso de manos y dorso de pies. El área del pañal suele estar respetada.

Hacia el final de esta etapa, comienza la afectación característica de las flexuras. Después de los 2 años, el 50% de los pacientes dejan de tener brotes, de forma más o menos gradual. En este periodo, necesariamente se debe establecer el diagnóstico diferencial con la dermatitis seborreica.

- Dermatitis atópica tardía:
 - Periodo juvenil: entre los 2 y los 12 años. Puede ser continuidad de la forma precoz o surgir sin la existencia previa de dermatosis. En esta fase predominan las lesiones de eccema seco (xerosis) y liquenificación. La localización electiva de las placas liquenificadas se produce en las flexuras antecubital y poplíteas, aunque también en nuca, manos y tronco. No es infrecuente la afectación de las zonas periorbitaria y peribucal y de los párpados (blefaritis atópica). El prurito constituye el síntoma cardinal. En esta etapa, pueden aparecer otras manifestaciones cutáneas de la dermatitis atópica, como queilitis descamativa, pitiriasis alba, dermatitis plantar juvenil, etc.
 - Periodo adolescente y adulto: a partir de los 12 años. Su persistencia por encima de los 30 años es excepcional. La lesión que predomina en esta etapa es la liquenificación, en forma de placas que se sitúan preferentemente en la nuca, en la cara lateral del cuello, en las flexuras de miembros y en el dorso de las muñecas. El

prurito sigue siendo el síntoma principal. Pueden aparecer otras manifestaciones cutáneas como dishidrosis, eccema numular, liquen simple crónico y prurigo nodular en brazos y piernas.

Criterios diagnósticos

En 1980, Hanifin y Rajka establecieron los criterios diagnósticos³, que son ampliamente aceptados en la actualidad (tabla I).

Tabla I. Criterios diagnósticos de Hanifin y Rajka

Criterios mayores. Deben presentarse un mínimo de tres criterios:

- Prurito
- Morfología y distribución típicas
 - Liquenificación flexural o linealidad en los adultos
 - Afectación facial y de zonas extensoras en los niños
- Dermatitis crónica o con recaídas frecuentes
- Historia familiar y/o personal de atopía (asma, rinitis alérgica o dermatitis atópica)

Criterios menores. Son necesarios un mínimo de tres criterios:

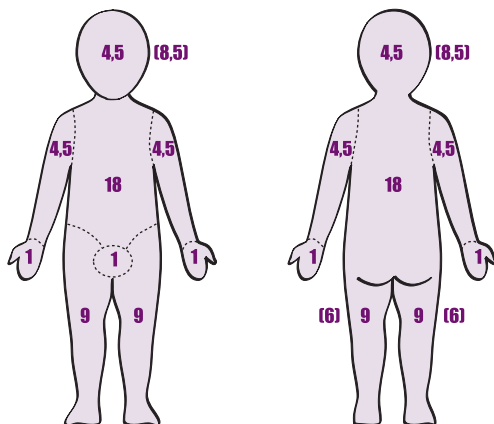
- | | |
|---|---|
| • Xerosis | • Queratocono |
| • Ictiosis / hiperlinealidad palmar / hiperqueratosis folicular | • Cataratas subcapsulares anteriores |
| • Reactividad cutánea inmediata positiva | • Oscurecimiento orbitario |
| • IgE sérica elevada | • Palidez facial o eritema facial |
| • Comienzo precoz | • Pitiriasis alba |
| • Tendencia a las infecciones cutáneas (estafilococo y herpes simple) | • Pliegues anteriores del cuello |
| • Tendencia a la dermatitis inespecífica de las manos o de los pies | • Prurito con el sudor |
| • Eccema del pezón | • Intolerancia a la lana y a los solventes lipídicos |
| • Queilitis | • Acentuación perifolicular |
| • Conjuntivitis recurrente | • Intolerancia alimentaria |
| • Pliegue infraorbitarios de Dennie-Morgan | • Curso influido por factores emocionales y ambientales |
| | • Dermografismo blanco |

IgE, inmunoglobulina E.

Valoración de la gravedad

La herramienta más comúnmente utilizada para evaluar la gravedad es el índice SCORAD (del inglés *SCORing Atopic Dermatitis*)⁴, con el cual se valora la extensión y la intensidad de las lesiones, así como los síntomas (prurito y pérdida de sueño) que éstas provocan.

- Criterios objetivos:
 - Extensión (A). La superficie corporal se divide en cuatro segmentos: cabeza y cuello, tronco, extremidades superiores y extremidades inferiores (EE. II.), a los cuales se les asigna un porcentaje en función de la superficie que representen. Se trata de un criterio similar al empleado para valorar la gravedad de las quemaduras: la regla de los 9, con una variante (cabeza y EE. II.) para niños menores de 2 años. Se han de tener en cuenta las lesiones inflamatorias y no la sequedad (fig. 1).



Cifras entre paréntesis para niños menores de 2 años

Figura 1. Sistema de puntuación *SCORing Atopic Dermatitis* (SCORAD).

- Intensidad (B). Los signos clínicos que se evalúan son eritema, edema/pápulas, exudación/costras, excoriación, liquenificación y xerosis. A cada uno de los factores se le asigna un valor en función de su intensidad: ausencia (0), leve (1), moderado (2) y grave (3).
- Criterios subjetivos (C): Basándose en una escala visual (0-10), se valora la presencia de prurito y pérdida de sueño en los últimos 3 días y noches. La puntuación se obtiene siguiendo la fórmula $SCORAD = A/5 + 7B/2 + C$. Se han establecido tres grados: leve (0 a 25); moderado (25 a 50) y grave (más de 50).

TRATAMIENTO

Actualmente no existe un tratamiento curativo para la dermatitis atópica; no obstante, se dispone de una serie de medidas que ayudan a atenuar la enfermedad y permiten a los pacientes llevar una vida normal.

Tratamiento no farmacológico

- Hidratación e higiene de la piel. La hidratación se debe repetir varias veces al día con cremas emolientes que pueden presentarse en varias formas galénicas: aceites, pomadas y ungüentos, cremas y leches corporales. Se recomiendan de dos a tres baños semanales, con agua tibia a la que se debe añadir coloides de avena, aceites minerales o vegetales. La piel debe secarse de forma cuidadosa usando siempre toallas suaves. Es necesario aplicar una crema emoliente en los 3 minutos siguientes al baño, antes de que se evapore el agua, para mantener la humedad (en pieles muy sensibles o si existe brote agudo, especialmente con eccema exudativo, las sustancias emolientes, como la urea y algunos ácidos, resultan irritantes y molestos para el niño).
- Medidas generales. Debe aconsejarse el uso de ropas que no aumenten la sensación de picor y que, por tanto, sean

ligeras, no compriman y, a ser posible, no contengan fibras ni lana; se recomiendan prendas de algodón y lino. Los pacientes atópicos deben evitar el contacto con sustancias sensibilizantes e irritantes, lo que debe ser tenido en cuenta a la hora de instaurar tratamientos tópicos (antihistamínicos, neomicina, sulfamidas, perfumes...), sin olvidar que algunos corticoides tópicos, así como algunos conservantes o estabilizantes pueden desencadenar intolerancia local. Con respecto a la dieta, lo más sensato es establecer restricciones de alimentos sólo cuando existe evidencia de su influencia sobre la dermatitis atópica. En los pacientes sensibilizados a ácaros o a epitelios de animales se aplicarán las medidas de evitación habituales. La inmunoterapia con aeroalérgenos no está aprobada como tratamiento efectivo de la dermatitis atópica.

Tratamiento farmacológico

- Antihistamínicos orales. Se utilizan para disminuir el prurito y el rascado. Es recomendable utilizar un antihistamínico sedativo por la noche (por ejemplo, hidroxicina) y asociar uno no sedativo durante el día. Los antihistamínicos tópicos no deben usarse por su capacidad sensibilizante.
- Corticoides tópicos. Son la base del tratamiento antiinflamatorio. Se debe prescribir el de menor potencia que controle la enfermedad. En las lesiones leves o localizadas en la cara se recomienda el uso de corticoides tópicos no fluorados de baja potencia, como hidrocortisona al 0,5-1%, mientras que en las más severas se utilizarán corticoides tópicos de potencia intermedia o alta.
- Inmunomoduladores tópicos. El tacrolimus y el pimecrolimus son dos compuestos derivados de la familia de los macrólidos con propiedades antiinflamatorias (el último en concreto de la ascomicina). Están indicados en la dermatitis atópica: el tacrolimus cuando es moderada-grave y el

pimecrolimus si es leve-moderada. En ambos casos se deben aplicar a partir de los 2 años.

- Corticoides orales. Pueden utilizarse en pauta descendente y durante breves periodos de tiempo en aquellos casos que no se controlen con las terapias anteriormente descritas. Algunos autores describen la aparición de un efecto rebote tras la utilización de ciclos cortos de tratamiento con corticoides sistémicos.
- Antiinfecciosos. Se pueden utilizar antibióticos tópicos cuando hay sospecha clínica de sobreinfección bacteriana (exudación, costras o pústulas foliculares), que generalmente está producida por *Staphylococcus aureus*. Los antibióticos tópicos recomendados por su actividad antiestafilocócica son el ácido fusídico y la mupirocina. En caso de infección extensa, ante falta de respuesta a tratamientos con antibióticos tópicos o para control de brotes agudos se deben indicar antibióticos sistémicos como cefalosporinas de primera o segunda generación, macrólidos y/o amoxicilina más ácido clavulánico.
- Fototerapia. Representa un tratamiento de segunda línea para adultos, reservada para casos graves debido a su elevado coste y a sus efectos secundarios.
- Inmunosupresores:
 - Ciclosporina: actúa interfiriendo la transcripción de citocinas, a través de la inhibición de la calcineurina. Debe reservarse para pacientes, ya sean adultos o niños, con dermatitis atópica grave que no respondan adecuadamente al tratamiento convencional.
 - Azatioprina: análogo sintético de las purinas. Sus indicaciones son las mismas que para la ciclosporina. Es una alternativa terapéutica para atopias refractarias con un perfil de seguridad probablemente superior a la ciclosporina y más barata, pero de acción más lenta y de menor eficacia. La ventaja es que puede ser usada continuamente.
 - Otros inmunosupresores: mofetilmicofenolato, metotrexato, interferón- γ .

Bibliografia

1. Bieber Th. Atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2008; 358: 1483-94.
2. Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2003; 361: 151-60.
3. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 118(1): 152-69.
4. Gelmetti C, Colonna C. The value of SCORAD and beyond. Towards a standardized evaluation of severity? *Allergy.* 2004; 59(78 Suppl): 61-5.

DERMATITIS ALÉRGICA DE CONTACTO

Sara Díaz Angulo, Gustavo Adolfo Perdomo Gutiérrez

SUPERVISOR: Fernando Rodríguez Fernández

Servicio de Alergología
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

DEFINICIÓN

La dermatitis de contacto consiste en la inflamación de la dermis y de la epidermis producida por una reacción tras el contacto de agentes externos con la piel. Inicialmente las lesiones son papuloeritematosas con aparición posterior de vesículas que exudan y acaban formando costras, pudiendo evolucionar a grados variables de engrosamiento y liquenificación cutánea¹.

CLASIFICACIÓN

Dermatitis alérgica de contacto

En la dermatitis alérgica de contacto (DAC) existe una reacción de hipersensibilidad retardada (tipo IV). Implica una alteración de la capacidad reactiva de la piel tras el contacto con sustancias inocuas para la mayoría de los individuos. La pueden desarrollar exclusivamente los pacientes sensibilizados a un alérgeno determinado al entrar en contacto con él.

Dermatitis de contacto irritativa

Esta variedad de dermatitis no se debe a un mecanismo inmunológico, sino a la acción reiterada sobre la piel de sustancias con capacidad irritante que alteran la función de barrera de la misma. Estas sustancias pueden ser de naturaleza química (disolventes, jabones y otros álcalis), física (frío, calor, humedad) u orgánica (plantas y partículas de animales). Todos los individuos expuestos a estas sustancias en cantidad y duración suficientes pueden desarrollar este tipo de dermatitis.

Reacciones de fotosensibilidad de contacto

Para su desarrollo precisa de la exposición a la luz, en general de origen solar. Existen dos tipos:

- **Fotoalérgica:** es causada por una reacción de hipersensibilidad tipo IV. Tras la exposición a la luz se modifica la molécula de la sustancia o sus metabolitos, que se convierten en sensibilizantes. Las lesiones son habitualmente pruriginosas y pueden afectar también a zonas no fotoexpuestas. Normalmente tiene una fase de incubación de 7 a 12 días y suele presentar un periodo refractario posterior a cada brote.
- **Fototóxica:** no existe un mecanismo inmunológico. Puede afectar a un amplio porcentaje de la población. Al no presentar periodo de sensibilización puede aparecer desde una primera exposición. Las lesiones a veces son dolorosas y causan sensación de quemazón; afecta sólo a zonas expuestas a la luz. No precisa de una fase de incubación ni presenta periodo refractario posterior al brote.

FISIOPATOLOGÍA

La DAC afecta a individuos genéticamente susceptibles que han sido sensibilizados por la exposición a un alérgeno². Se produce en dos fases:

- Fase de sensibilización: es una reacción de hipersensibilidad retardada (tipo IV). Se inicia dentro de las primeras 24 horas del contacto con la penetración del alérgeno y su unión a proteínas cutáneas. El complejo formado por el antígeno y las proteínas es transportado por las células de Langerhans para, posteriormente, en conjunción con las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II, ser presentado a las células T y quedando éstas sensibilizadas.
- Fase eferente: tras un nuevo contacto con el alérgeno, se produce la activación de las células T sensibilizadas. Esto provoca la liberación de citocinas y mediadores inflamatorios, que dan origen a las alteraciones histológicas de espongirosis e infiltrado intradérmico características de la DAC.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La DAC aparece en el lugar de contacto, aunque las lesiones pueden extenderse a zonas próximas e incluso aparecer a distancia. Durante la fase aguda se produce un marcado eritema, edema y formación de vesículas llenas de un líquido seroso. Estas vesículas pueden ser múltiples y llegar en ocasiones a formar bullas. El prurito suele ser muy intenso, lo que lleva a un rascado secundario que causa rotura de las vesículas y exudación con posterior formación de costras y descamación. Si las lesiones se cronican, sigue una fase de liquenificación y fisuración y pigmentación residual³.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Existen varias entidades que pueden inducir a confusión a la hora del diagnóstico:

- Dermatitis irritativa: las lesiones no son habitualmente pruriginosas y se localizan exclusivamente en el área de contacto. Suele presentar una rápida mejoría cuando se evita el agente desencadenante.
- Dermatitis atópica: las lesiones presentan unas localizaciones típicas según la edad de presentación con una distribución simétrica. Es habitual que la xerosis cutánea y el prurito intenso precedan a la aparición de las placas de eccema. Orientan en el diagnóstico los antecedentes personales y familiares de atopia. En cuanto a la edad de presentación, la dermatitis atópica suele iniciarse en la infancia, mientras que la DAC aparece en la edad adulta y es infrecuente en niños⁴.
- Dermatitis seborreica: las lesiones son eritematoescamosas en zonas de piel grasa. En ocasiones se asocia a prurito moderado⁵.
- Otros diagnósticos diferenciales son: eccema numular, disidrosis, psoriasis, liquen plano e infecciones cutáneas.

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

Historia clínica

Se deben recoger todos los antecedentes tanto personales como familiares, y hacer especial hincapié en la presencia de atopia y otras dermatopatías. Valorar la relación con el trabajo y con las aficiones, así como el posible uso de fármacos tópicos y sistémicos y el contacto con objetos y productos de uso cotidiano (higiene personal, cosméticos y complementos), materiales de manejo habitual, productos de limpieza del trabajo o del hogar, sistemas de protección, etc.

Exploración física

La distribución, localización y morfología de las lesiones pueden ser de gran ayuda en el diagnóstico etiológico (tabla I):

Tabla I. Serie estándar de alérgenos y sus usos más habituales elaborada por el Grupo Español de Investigación en Dermatitis y Alergia Cutánea (GEIDAC)

| Alérgeno | Utilización habitual | Localización |
|--------------------------------|--|---|
| Alcoholes de lana | Productos cosméticos, medicamentos tópicos... | Cara, lugar de aplicación |
| Bálsamo de Perú | Fragancias, cosméticos, alimentos... | Cara, cuello |
| Budesonida | Cremas, pomadas, ungüentos, sprays nasales y bronquiales... | Nariz, boca |
| Butilfenol formaldehído resina | Adhesivos, impermeables de piel, madera chapada, fibra de vidrio... | Tronco, brazos |
| Caínas Mix | Mezcla de anestésicos tópicos: cincocaína, ametocaína y benzocaína. En preparados antihemorroidales y antipruriginosos | Lugar de aplicación |
| Carba Mix | Aditivos de goma, guantes, condones y diafragmas | Manos, genitales |
| Clioquinol (Vioformo®) | Medicamentos orales, cremas, ungüentos, lociones... | Lugar de aplicación |
| Cobalto cloruro | Objetos metálicos, pinturas, cementos, bisutería, monedas... | Brazos, muñecas, manos, cara, cuello |
| Colofonia | Resina usada en lacas, adhesivos, barnices, soldadura, cosméticos, esparadrapo... | Cuero cabelludo, manos, uñas, lugar de aplicación |
| Dicromato potásico | Construcción, imprenta, joyería, calzado, relojes, detergentes, implantes ortopédicos y dentales y espuma de afeitar | Cuero cabelludo, muñecas, manos, cara, boca |
| Epoxi resina | Adhesivos, productos sellantes, laminados, pinturas, tintas, plastificados, aislantes eléctricos, PVC, montura de gafas... | Manos, dedos, cara |
| Etilendiamina clorhidrato | Estabilizante de muchos productos tópicos... | Lugar de aplicación |

| Alérgeno | Utilización habitual | Localización |
|--|---|--|
| Euxyl K-400 | Cosméticos, champús, jabones líquidos, medicamentos tópicos y protectores solares | Cuero cabelludo, lugar de aplicación |
| Parafenilenodiamina | Tintes capilares permanentes, litografía, fotocopiadoras, aceites diesel, gasolina... | Cuero cabelludo, cara, manos |
| Fenilisopropil-p-fenilendiamina (IPPD) | Guantes, botas de goma... | Manos, pies |
| Formaldehído | Conservante en detergentes, champús, textil, soluciones de embalsamado, fertilizantes, fotografía... | Cuero cabelludo, manos, pies |
| Fragancias Mix | Mezcla de ocho fragancias distintas. Presente en colonias, cosméticos... | Cara, cuello, axilas |
| Kathon CG | Conservante de champús, cosméticos, pinturas y productos de limpieza... | Cuero cabelludo, cuello, manos |
| Lactonas Mix | Cosméticos, perfumería, productos de medicina alternativa... | Cara, cuello, lugar de aplicación |
| Mercapto Mix | Vulcanizador de gomas, condones, diafragmas, botas de goma, material médico, anticongelantes, anticorrosivo, detergentes y desinfectantes | Manos, genitales, pies |
| Mercaptobenzotiazol (MBT) | Vulcanizador de gomas, condones, diafragmas, botas de goma, material médico, anticongelantes, anticorrosivo, detergentes y desinfectantes | Manos, genitales, pies |
| Mercurio | Agricultura, pinturas antisuciedad y medicamentos | Manos, lugar de aplicación |
| Neomicina sulfato | Antibiótico de uso tópico | Lugar de aplicación |
| Níquel sulfato | Objetos metálicos, bisutería, monedas, llaves, llaveros, ropa (cremallera, botones, aros de sujetador, hebillas)... | Pabellón auricular, cuello, muñeca, cintura |
| Parabenos Mix | Conservante de medicamentos tópicos (sobretudo ojos) | Ojos, párpados, lugar de aplicación |
| Quaternium 15 | Adhesivos, materiales de construcción, conservante de cosméticos, ceras, cremas, pinturas de látex... | Cara, cuello... |
| Tiomersal (Mertiolate) | Antisépticos: sprays, antitoxinas (difteria, tétano), productos de higiene comercial y extractos antigénicos de pruebas cutáneas | Brazos, cara, cuello, axila, lugar de aplicación |
| Tiuram Mix | Gomas (condones, diafragma, guantes), pegamentos, papel adhesivo, fungicidas, jabones... | Manos, genitales |

Pruebas epicutáneas

Se basan en la capacidad de reproducción del eccema tras la aplicación de la sustancia sospechosa sobre la piel del paciente. Es importante su realización sistemática y precisa, así como su lectura correcta. Los alérgenos son vehiculados mediante sustancias inertes⁹ (en general vaselina o agua) se aplican mediante unos soportes sólidos, como las cámaras metálicas de Finn, sobre la piel del paciente.

Existe una batería comercializada de alérgenos (True Test) compuesta por 24 sustancias que son responsables de la mayoría de los casos de dermatitis de contacto.

Normas generales para la realización de las pruebas epicutáneas

- Los parches deben permanecer aplicados durante 48 horas. La lectura de los resultados se realizan a las 48 y 96 horas. En ciertos casos es aconsejable, además, una nueva lectura a los 7 días¹⁰.
- Las pruebas deben demorarse 6 semanas en caso de tratarse de un brote agudo debido a que el paciente se encuentre en periodo refractario y también para evitar el riesgo de exacerbación de las lesiones. Al estudiar episodios antiguos, las pruebas deben realizarse cuanto antes y, en ocasiones, tienen que repetirse en busca de respuestas anamnésticas.
- La mitad superior de la espalda es la zona habitual de aplicación, aunque a veces se pueden aplicar en otras localizaciones como antebrazos.
- Se debe evitar la exposición al sol y los rayos ultravioleta A, así como el lavado y rascado de la zona. Durante este tiempo, el paciente debe abstenerse de realizar ejercicio físico intenso.
- La zona de la prueba debe estar completamente libre de lesiones, por lo que no debe realizarse si la dermatitis está en periodo activo.

- Para la aplicación de nuevas series de alérgenos deberá esperarse de 2 a 3 semanas y, si es posible, las pruebas deberán realizarse en zonas de piel diferentes de las anteriores.
- Medicamentos a evitar: no deben aplicarse corticoides tópicos en la zona de aplicación de las pruebas epicutáneas. Los corticoides sistémicos e inmunosupresores deben ser retirados antes de la realización de estas pruebas. Si su uso fuese imprescindible, se admite una dosis máxima diaria de 15-20 mg de prednisona. No es necesaria la evitación de antihistamínicos.

En el test de fotoparche se realizan las pruebas epicutáneas por duplicado. Después de retirar la oclusión, generalmente a las 48 horas, se irradia una de las series con una dosis suberitema de rayos ultravioleta, mientras que la otra sirve como testigo. Se utiliza en el diagnóstico de la fotodermatitis de contacto.

Baterías de alérgenos

La mayoría de las dermatitis alérgicas de contacto están producidas por un número reducido de alérgenos que están presentes en la batería estándar¹¹. El Grupo Español de Investigación en Dermatitis y Alergia Cutánea (GEIDAC) ha elaborado una batería estándar de alérgenos (tabla I).

Existen además grupos o baterías de contactantes en relación con las diferentes profesiones que incluyen los alérgenos propios más relevantes¹².

En algunas ocasiones las sustancias sospechosas a estudio no existen comercialmente y es el propio paciente el que las aporta. En este caso, antes del estudio con epicutáneas deben realizarse controles.

Valoración de los resultados de las pruebas epicutáneas

Los resultados de las pruebas epicutáneas se expresan de manera cualitativa. Se establece un resultado negativo cuando

no se produce reacción alguna, y positivo cuando sí hay reacción, expresando su intensidad de menor a mayor con una, dos o tres cruces (tabla II).

Tabla II. Valoración de los resultados de las pruebas epicutáneas

| Informe | Lectura | Interpretación |
|---------|---|---------------------|
| (-) | Ausencia de reacción o reacción negativa | Negativo |
| (±?) | Reacción dudosa | Dudoso |
| (+) | Eritema con algunas pápulas | Positivo débil |
| (++) | Eritema, pápulas, infiltración y vesículas | Positivo |
| (+++) | Intenso eritema, pápulas y edema | Positivo |
| IR | Eritema-pápulas no pruriginoso. Localizado en zona de aplicación | Reacción irritativa |

Hay que ser cautelosos a la hora de valorar las pruebas epicutáneas. Pueden surgir falsas reacciones positivas, como la irritativa, la cual no es pruriginosa y se limita a la zona de contacto del parche. Otros falsos positivos pueden surgir como consecuencia de la realización de pruebas epicutáneas previas o por la existencia de lesiones en la zona a testar (*angry back syndrome*), concentración o cantidad excesiva de alérgeno, uso de vehículos irritantes, secundario a adhesivos utilizados, retención de sudor, fenómeno de Köebner en sujetos con psoriasis o liquen plano y pigmentación por las sustancias testadas.

Por otro lado, pueden existir falsos negativos causados por tratamiento con inmunosupresores o corticoides, o si el paciente se encuentra en periodo refractario. También pueden surgir falsas reacciones negativas como consecuencia de la utilización de vehículos inadecuados, baja concentración o deterioro de las sustancias a testar.

Se puede encontrar información muy útil sobre pruebas epicutáneas en páginas web de diferentes laboratorios comerciales (por ejemplo, <http://www.martitor.com>).

Si tenemos dudas en el diagnóstico o estudiamos sustancias sobre las que no hay experiencia, en primer lugar se recomienda realizar la prueba epicutánea de forma abierta (es decir, sin ocluir con el parche). En ocasiones también se puede emplear el llamado "test de uso", en el que el producto se aplica directamente sobre la piel del antebrazo de forma repetida durante 2 o 3 días para objetivar su tolerancia.

Pruebas *in vitro*

No son pruebas rutinarias. Por ejemplo, existen pruebas *in vitro* que valoran la activación de las células T (test de transformación linfoblástica).

TRATAMIENTO

El tratamiento básico de la DAC es la evitación de la sustancia a la cual se está sensibilizado. El paciente debe ser informado y educado en este sentido. El Comité de Alergia Cutánea de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC) ha elaborado un CD con información práctica de evitación de contactantes.

Puede ser de gran ayuda establecer ciertas medidas de protección como el empleo de guantes y la utilización de cremas barrera.

En cuanto al tratamiento sintomático, en casos leves o moderados se pueden utilizar corticoides tópicos de baja potencia, especialmente en cara y pliegues cutáneos. Los corticoides de alta potencia se utilizan en otras zonas del cuerpo y en lesiones más graves.

Cuando la dermatitis es muy grave o diseminada, se puede valorar la administración de corticoides sistémicos, por ejemplo, prednisona oral 1 mg/kg/día con disminución progresiva de la dosis en un periodo de 2 semanas. Esta medicación suele ser muy eficaz, ya que generalmente obtiene una rápida mejoría de las lesiones.

Los antihistamínicos son medicamentos de segunda línea empleados únicamente por su efecto antipruriginoso.

Actualmente, los inmunosupresores como el tacrolimus y pimecrolimus, empleados en la dermatitis atópica, no han demostrado ser útiles en el tratamiento de la DAC¹.

Bibliografía

1. William L Weston, MD. Contact dermatitis in children. En: UpToDate, Moise L Levy, MD, editor: UpToDate, 2008.
2. Welch MP. Contact dermatitis. En: Altman LC, Becker JW, Williams PV, editores. Allergy in primary care, Philadelphia: WB Saunders; 2000. p. 241-58.
3. Slavin RG. Contact dermatitis. En: Patterson R, Grammer LC, Greenberger PA, editores. Allergic diseases. 5.ª ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 413-24.
4. Mydlarski PR, Katz AM, Mamelak AJ, Sauder DN. Contact dermatitis. En: Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, et al., editores. Middleton's Allergy: Principles & Practice. 6.ª ed. Philadelphia: Mosby; 2003. p. 1581-97.
5. Beltrani VS. Allergic dermatoses. Med Clin North Am. 1998; 82: 1105-33.
6. Freeman S, Stephens R. Cheilitis: analysis of 75 cases referred to a contact dermatitis clinic. Am J Contact Dermat. 1999; 10: 198-200.
7. Sainio EL, Kanerva L. Contact allergens in toothpastes and a review of their hypersensitivity. Contact Dermatitis. 1995; 33: 100-5. Review.
8. Francalanci S, Sertoli A, Giorgini S, Pigatto P, Santucci B, Valsecchi R. Multicentre study of allergic contact cheilitis from toothpastes. Contact Dermatitis. 2000; 43: 216-22.
9. Tanglertsampan C, Maibach HI. The role of vehicles in diagnostic patch testing. Contact Dermatitis. 1993; 29: 169-74.
10. Gerer J, Gefeller O, Wiechmann K, Fuchs T. Patch test reactions at D4, D5, D6. Contact Dermatitis. 1999; 40: 119-26.
11. Beltrani VS, Beltrani VR. Annals of Allergy Asthma Immunology. Contact dermatitis. 1997; 78: 160-75.
12. Laboratorio Martí Tor, Dermatitis de contacto [Internet], Barcelona. Disponible en: <http://www.martitor.com>.

DERMATITIS CRÓNICA DE MANOS Y OCUPACIONAL

Begoña Navarro Gracia

SUPERVISORES: M.^a Dolores del Pozo Gil, Teófilo Lobera Labairu

Sección de Alergología
Hospital San Pedro. Logroño

INTRODUCCIÓN

La dermatitis crónica de manos es una afección muy frecuente que tiene múltiples etiologías y presentaciones clínicas, con gran repercusión socioeconómica para el paciente y para la sociedad¹.

Se habla de dermatosis profesional para referirse a toda afectación de la piel, mucosas o anexos, directa o indirectamente causada, condicionada, mantenida o agravada por todo aquello que sea utilizado en la actividad profesional o exista en el ambiente de trabajo².

ETIOLOGÍA

Aproximadamente, entre el 90% y el 95% de las dermatitis ocupacionales corresponden a dermatitis de contacto, alérgica o irritativa, y en el 80% de los casos afectan a las manos. Dependiendo del tipo de profesión realizada, las sustancias causantes son distintas.

A menudo se superpone una sensibilización a alérgenos y se produce una dermatitis de contacto alérgica sobre la dermatitis irritativa. En algunos casos, la erupción puede extenderse fuera de la zona de contacto e incluso generalizarse¹.

La dermatitis crónica se desarrolla después de una exposición repetida aditiva a irritantes suaves (agua, jabón, irritantes, etc.) que suele ir asociada a un trastorno crónico de la barrera que permite que sustancias alergénicas e irritantes penetren en la piel y desencadenen una respuesta inflamatoria crónica. Las lesiones pueden producirse por el frotamiento repetido de la piel, por la inmersión prolongada en agua o por el contacto crónico después de un traumatismo físico repetido y acumulativo¹.

Existe una variante individual a la susceptibilidad a las distintas sustancias irritantes. Influyen factores como la edad, y se observa una mayor prevalencia en mujeres de 20-29 años y en hombres en la quinta década de la vida^{1,2}.

Otros factores endógenos, como los antecedentes de dermatitis atópica, favorecen una mayor predisposición a desarrollar dermatitis crónica^{1,2}.

CLÍNICA

La dermatitis crónica habitualmente se localiza en las manos. Se caracteriza por síntomas de escozor, prurito y dolor cuando se desarrollan fisuras. El eccema acumulativo suele comenzar en las membranas interdigitales, que se extiende a los lados y a la superficie dorsal de las manos y, más tarde, a las palmas. El trabajo manual del ama de casa se asocia con alteración de los mecanismos de defensa de la piel, apareciendo sequedad con descamación y fisuras en las palmas y en la cara palmar de los dedos; es la llamada "dermatitis seca del ama de casa", que constituye el prototipo de una dermatitis irritativa en manos²⁻⁵.

En la tabla I se recogen las diferencias entre el eccema irritativo y el alérgico.

Tabla I. Diferencias entre eccema irritativo y eccema alérgico

| | Eccema irritativo | Eccema alérgico |
|-------------------|---|--|
| Síntomas | Escozor, ardor, prurito y dolor | Prurito y dolor |
| Lesiones | Pápulas, placas, fisuras, descamación y costras | Pápulas, placas, descamación y costras |
| Bordes | Definidos | Mal definidos; se extienden |
| Evolución | Tras exposición repetida | Exacerbación después de nueva exposición |
| Agente | Depende de la concentración | Independiente de la cantidad |
| Incidencia | En cualquier persona | Sólo en sensibilizados |

DIAGNÓSTICO

- Historia clínica⁶. Es el primer escalón para el diagnóstico. Se deben recoger:
 - Antecedentes personales, especialmente información sobre antecedentes atópicos (de eccema en la infancia, rinitis alérgica...) y episodios previos de dermatitis crónica.
 - Antecedentes familiares de dermatitis atópica o psoriasis y otras enfermedades asociadas como asma o rinitis que nos orienten a una historia de atopia.
 - Localización de las lesiones: palmar, dorsal, interdigital, lesiones eccematosas en otras zonas del cuerpo, etc.¹.
 - Cronología: fecha de inicio de las lesiones, curso evolutivo, reagudizaciones y qué actividad desarrollaba entonces. Mejoría en periodos vacacionales, empeoramiento al reiniciar la actividad laboral.
 - Tratamientos tópicos utilizados. Algunos pacientes desarrollan alergia de tipo IV a estas sustancias, lo que complica y cronifica la evolución de las lesiones.
 - Investigar la existencia de otros trabajadores con la misma afectación.

- Historia laboral, incluyendo el puesto actual, sustancias que maneja, mecanismos de protección que utiliza y ocupaciones previas que hayan podido originar sensibilizaciones.
- Descartar dermatosis simuladas².
- Exploración física: sequedad, grietas, eritema, hiperqueratosis y descamación, fisuras y costras, márgenes difusos, liquenificación, etc.
- Diagnóstico diferencial: psoriasis palmoplantar, dishidrosis, eccema alérgico de contacto, eccema irritativo y/o atópico, escabiosis y otras afecciones infecciosas.
- Pruebas epicutáneas con batería estándar, batería en relación con la profesión y sustancias manipuladas que aporta el paciente. Estas últimas suelen ser sustancias no estandarizadas, que precisan descartar un posible efecto irritativo inespecífico y se suelen testar sin oclusión.
- Ante una prueba positiva, se debe investigar su relevancia clínica. En el eccema crónico de manos menos del 30% de las positividades tienen relevancia clínica¹.
- Histología: acantosis, hiperqueratosis, infiltrado linfocitario⁴.

PRONÓSTICO

No todos los pacientes con dermatitis de contacto ocupacional mejoran cuando el contactante es eliminado. Existe la llamada "dermatitis de contacto postocupacional", en la que las alteraciones cutáneas persisten a pesar de que se evite el contacto con la sustancia responsable en el lugar de trabajo. No obstante, algunos trabajadores pueden desarrollar tolerancia o lo que se conoce como "endurecimiento"¹.

Algunos factores, como el retraso diagnóstico y el antecedente de dermatitis atópica, condicionan un peor pronóstico².

PREVENCIÓN

- Cese completo del contacto con el irritante o alérgeno.
- Evitación de productos químicos, irritantes o cáusticos mediante ropa protectora (guantes adecuados en función de la sustancia a manipular), cremas de barrera, etc.
- Cambio de trabajo, si fuese necesario.

TRATAMIENTO

- Cremas emolientes para reducir el prurito, la xerosis y la descamación.
- Indicar al paciente normas para el cuidado de las manos:
 - Lavado de manos: con agua templada y jabón sin perfume, preferiblemente tipo detergente sintético, conocido como “syndet”. A continuación, se debe aclarar y secar, sin olvidar los espacios interdigitales.
 - Una vez finalizado el trabajo, al quitarse los guantes y siempre tras el lavado de las manos, se deben emplear cremas hidratantes, sin conservantes y sin perfumes. Deben aplicarse en toda la mano.
 - Emplear guantes para realizar las labores de la casa, especialmente las que sean húmedas, y evitar el contacto con los irritantes. En función de la tarea a realizar, deberán emplearse guantes adecuados para que ejerzan su función protectora, aunque intentando mantenerlos puestos durante el menor tiempo posible.
 - Evitar el contacto con detergentes y productos de limpieza, disolventes y alimentos como tomate, ajo, cebolla, cítricos, pescado, patatas, etc.
 - Proteger las manos del frío mediante el uso de guantes.

Cuando se produzca la curación, se debe continuar con cremas lubricantes/protectoras y extremar las precauciones.

- Corticoides tópicos de media-baja potencia en reagudizaciones.
- Utilizar tacrolimus y pimecrolimus.
- Fototerapia.
- En caso de sobreinfección bacteriana (habitualmente por *Staphylococcus aureus*), un preparado tópico con una mezcla de corticoide y gentamicina suele ser suficiente. En caso de micosis, puede utilizarse una mezcla de corticoide y clorquinadol².
- Tratamiento sistémico si fuera necesario: azatioprina, metotrexate, ciclosporina, retinoides orales y corticoides orales en pautas cortas¹.

Bibliografía

1. Diepgen TL, Agner T, Aberer W, Berth-Jones J, Cambazard F, Coenraads PJ, et al. Management of chronic hand eczema. *Contact Dermatitis*. 2007; 57(4): 203-10.
2. García-Abujeta JL, Rodríguez-Fernández F, Morchón E, Rodríguez-Barrera A. Dermatitis de contacto ocupacional. En: Peláez-Hernández A, Dávila-Gonzalez IJ, editores. *Tratado de Alergología*. Madrid: Ergon; 2007. p. 1147-68.
3. Kedrowski DA, Warsaw EM. Hand Dermatitis: A Review of clinical features, diagnosis and management. *Dermatology nursing*. 2008; 20(1): 17-25.
4. Eczema Dermatitis. En: Fitzpatrick TB, Johnson RA, Wolf K, Suurmond D, editores. *Atlas en color y sinopsis de dermatología clínica*. 5.ª ed. Madrid: Mc Graw-Hill Interamericana; 2005. p. 18-32.
5. Mc.Fadden J. Hand Eczema. En: Rycroft RJG, Menné T, Frosch PJ, Lepoittevin JP, editores. *Textbook of Contact Dermatitis*. 3.ª ed. Berlín: Springer-Verlag; 2001. p. 405-11.
6. Rycroft RJG. Occupational contact dermatitis. En: Rycroft RJG, Menné T, Frosch PJ, Lepoittevin JP, editores. *Textbook of Contact Dermatitis*. 3.ª ed. Berlín: Springer-Verlag; 2001. p. 555-80.

URTICARIA

Marta Frías Jiménez

SUPERVISORA: M.^a Teresa Audicana Berasategui

Servicio de Alergología e Inmunología
Hospital Santiago Apóstol. Álava

DEFINICIÓN

La urticaria es una de las dermatosis más frecuentes (afecta al 15-20% de la población)¹ consistente en una reacción vascular cutánea que cursa con vasodilatación local y aumento de permeabilidad con el consiguiente edema tisular. En la urticaria se afecta la dermis superficial y se producen lesiones papulares (habones) evanescentes con prurito, y en el angioedema (AE) se afecta la dermis profunda y el tejido subcutáneo, y se produce tumefacción localizada sin prurito o siendo escaso.

Pueden presentarse episodios de urticaria o AE aislados, o asociados.

FISIOPATOLOGÍA

En la figura 1 se muestra la fisiopatología de la urticaria.

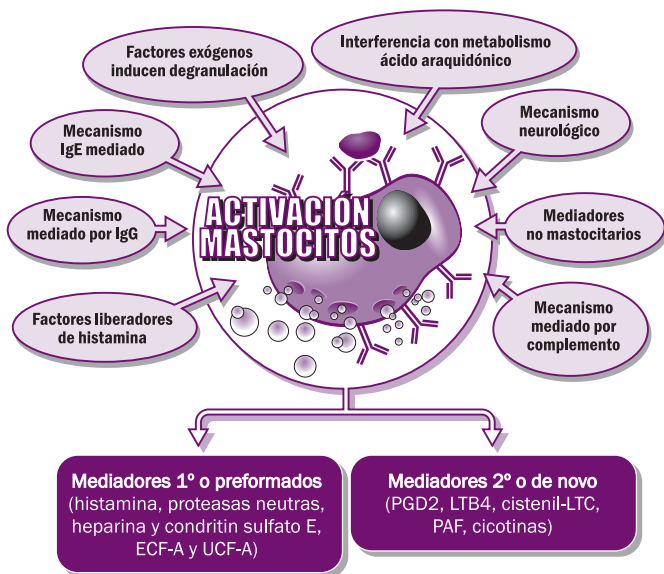


Figura 1. Fisiopatología de la urticaria.

IgE, inmunoglobulina E; IgG, inmunoglobulina G

CLASIFICACIÓN

Sintomatológica

- Urticaria aguda: habitualmente cursa con un único brote con duración inferior a 6 semanas (48-72 horas), pero pueden repetirse varios episodios aislados de modo intermitente. La denominaremos "urticaria aguda recidivante" cuando los intervalos libres de síntomas sean mayores que los de la urticaria.
- Urticaria crónica: brotes de urticaria con duración mayor de 6 semanas, de forma continua o recurrente.

Fisiopatológica

Inmunológicas

- Mecanismo mediado por inmunoglobulina E (IgE):
 - Alimentos: leche, huevos, frutos secos, crustáceos, frutas.
 - Fármacos: penicilinas.
 - Aeroalérgenos: ocasional (por ejemplo, contacto con pólenes).
 - Venenos de himenópteros.
 - Parasitosis: helmintos y protozoos (de los que destaca *Anisakis*).
 - Urticaria de contacto: alimentos, epitelios....
- Mecanismo mediado por complemento:
 - Mediados por anafilotoxinas:
 - Urticaria-vasculitis.
 - Conectivopatías: lupus eritomatoso sistémico, artritis reumatoide, crioglobulinemia mixta, síndrome de Sjögren.
 - Endocrinopatías: enfermedades del tiroides.
 - Reacciones similares a la enfermedad del suero: enfermedad del suero, hepatitis virales, mononucleosis infecciosa, reacciones a fármacos.
 - Reacciones por trasfusión de hemoderivados.
 - Mediados por déficit de C₁ inhibidor:
 - AE hereditario tipos I y II.
 - AE adquirido tipos I y II.

No inmunológicas

- Degranulación directa de mastocitos:
 - Opiáceos.
 - Poliaminas: compuesto 40/80, polimixina B, polilisina.
 - Relajantes musculares.

- Alimentos: si contienen tiamina como el chocolate, quesos fermentados o vinos.
- Aditivos: sulfitos, benzoatos, colorantes azoicos.
- Contrastes yodados.
- Soluciones hiperosmolares: dextranos.
- Venenos: de cobra, péptidos de himenópteros.
- Interferencia con ácido araquidónico:
 - Urticarias por ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos.
 - Algunos aditivos: benzoatos y colorantes azóicos.
- Interferencia con mediadores no mastocitarios:
 - AE por inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

Físicas²

El desencadenante es un agente físico. Puede deberse a etiología inmunológica o no. Las lesiones duran menos de 2 horas y suelen localizarse en la zona de aplicación, aunque también se pueden ocasionar cuadros generalizados.

- Urticaria mecánica:
 - Dermografismo (la más frecuente).
 - Urticaria retardada por presión.
 - AE vibratorio hereditario.
- Urticaria térmica:
 - Urticaria por frío (*a frigore*): familiar, idiopática, adquirida y secundaria.
 - Urticaria localizada por calor: adquirida y familiar.
 - Urticaria colinérgica.
- Urticaria lumínica:
 - Urticaria solar.
- Urticaria acuagénica.
- Urticaria adrenérgica.

Urticaria/angioedema crónico idiopático

Formas raras

- Enfermedades con lesiones urticariales típicas³:
 - Alteraciones autoinflamatorias mediadas por la proteína cryopyrin: síndrome de Muckle-Wells, síndrome autoinflamatorio familiar por frío, síndrome articular cutáneo neurológico crónico infantil.
 - Síndrome de Schnitzler.
- Déficit del inactivador C3B.
- Síndrome de hiper-IgD.
- Síndrome de Gleich.
- Enfermedades con lesiones urticariales atípicas fijas³ (lupus eritematoso cutáneo, vasculitis-urticaria, urticaria pigmentosa, síndrome de Sweet, erupción fija medicamentosa, pénfigo bulloso, mucinosis eritematosa reticular).

DIAGNÓSTICO

- Historia clínica: se deben registrar al menos las características clínicas, la duración, los síntomas asociados, los desencadenantes y los antecedentes personales y familiares.
- Exploración física completa.
- Test específicos: pruebas cutáneas con alimentos, inhalantes, fármacos y pruebas de provocación con cubito de hielo, exposición lumínica, agitador vibratorio, dermatógrafo, metacolina intradérmica, exposición aquagénica (en función de los datos de la anamnesis) y pruebas epicutáneas en urticaria de contacto. En casos de urticaria aguda recidivante o crónica se harían las siguientes pruebas complementarias.
- Técnicas de imagen: radiografía de tórax para descartar infecciones pulmonares, neoplasias e hidatidosis. Radiografía de senos paranasales para descartar sinusitis.
- Análisis de sangre y orina:

- Bioquímica, recuento y fórmula, velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva: su alteración indicaría afectación sistémica. La eosinofilia está relacionada con parasitación por algunos helmintos.
- Triptasa para despistaje de mastocitosis.
- Estudio inmunológico: IgA, IgM, IgA e IgE específica (CAP System Feia® y prueba de radioalergoabsorción).
- Estudio de complemento (principalmente en AE, pero también en vasculitis y enfermedades autoinmunes): C3, C4, CH50, C1 inhibidor (en AE sin urticaria).
- Estudio de la función tiroidea y título de los anticuerpos antitiroideos.
- Estudio de autoinmunidad (ANA), factor reumatoide.
- Serologías víricas (hepatitis, *Equinococcus*, mononucleosis) pruebas reagínicas de serología luética (urticaria por frío), crioglobulinas, crioaglutininas.
- Estudio parasitología en heces.
- Biopsia cutánea: en caso de afectación sistémica para despistaje de vasculitis. Es orientativo si las lesiones persisten más de 24 horas en localización fija (poco evanescentes).

TRATAMIENTO

- Etiológico: el objetivo es eliminar el agente causal. El procedimiento de eliminación consiste en evitar factores que se asocian frecuentemente a urticaria o son liberadores inespecíficos de histamina.
- Farmacológico:
 - De primera línea:
 - Antihistamínicos: H1 no sedativos (de elección), H1 sedativos (casos rebeldes y de urgencia) y H2 (poco beneficiosos, mejor incrementar la dosis de H1).
 - Antidepresivos tricíclicos (doxepina) en urticarias que no responden a antihistamínicos H1 y con afectación del sueño o depresión.

- De segunda línea⁴:
 - Antileucotrienos: montelukast, zafirlukast, zileutón.
 - Ciclosporina y tacrolimus en urticaria crónica.
 - Dapsona: antes del tratamiento, hay que realizar una analítica que contenga glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.
 - Hidroxicloroquina: revisiones oftalmológicas a dosis altas.
 - Sulfasalazina: controles analíticos periódicos.
 - Corticoides: debido a su toxicidad está restringido a urticarias graves sin respuesta a altas dosis de anti-histamínicos.
 - Colchicina (poco empleada).
 - Micofenolato (poca experiencia).
- De tercera línea⁵ (actualmente hay escasos estudios sobre ellos):
 - Andrógenos (poco empleada).
 - Metotrexate: controles analíticos; restringido a casos intratables.
 - Plasmaféresis: uso puntual en mastocitosis.
 - Gammaglobulinas endovenosas y ciclofosfamida (experiencia limitada).
 - Anticoagulantes: su uso entraña riesgo de hemorragias.
 - Fototerapia.

Bibliografía

1. Brasó JV. Urticaria y Angioedema. En: Brasó JV, Jorro G, editores. Manual de alergia clínica. Barcelona: Masson; 2003. p. 333-67.
2. Ferrer M, Luquin E, Gaig P. Urticaria. En: Peláez A, Dávila JJ, editores. Tratado de Alergología. Madrid: Ergon; 2007; p. 1031-47.

3. A. Brodell L, A. Beck L. Differential diagnosis of chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 100: 181-8.
4. Morgan M, A. Khan D. Therapeutic alternatives for chronic urticaria: an evidence-based review, part 1. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 100: 403-12.
5. Morgan M, A. Khan D. Therapeutic alternatives for chronic urticaria: an evidence-based review, part 2. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 100: 517-26.

ANAFILAXIA Y ANGIOEDEMA

Lucía Ferrer Clavería, M.^a Teresa Sobrevia Elfau

SUPERVISOR: Apolinar Lezaun Alfonso

Servicio de Alergología

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

ANAFILAXIA

Definición

La anafilaxia consiste en una reacción multisistémica aguda, causada por la liberación de potentes mediadores de los mastocitos titulares y de los basófilos de sangre periférica. Implica un curso brusco y severo con la afectación de dos o más órganos¹:

- Cutáneo (> 90%).
- Respiratorio (40-60%).
- Cardiovascular (30-35%).
- Gastrointestinal (25-30%).
- Otros: desorientación, sudoración, convulsiones, incontinencia urinaria o rectal y contracciones uterinas.

La gravedad de la reacción es mayor cuanto menor sea el intervalo de exposición-reacción. Hay que tener en cuenta la posibilidad de respuesta bifásica entre 3 y 12 horas tras el inicio.

Clasificación

Por su etiopatogenia, las anafilaxias se clasifican en²:

- Mediadas por inmunoglobulina (Ig) E, medicamentos, alimentos, himenópteros, parásitos, látex, agentes físicos y fluido seminal.
- Anafilaxia idiopática: sin agente causal identificado.
- No mediadas por IgE (reacciones anafilactoides):
 - Liberación directa de mediadores: expansores, fluoresceína, opiáceos, contrastes yodados.
 - Liberación de anafilotoxinas (C3a y C5a): reacciones de la IgG y anti-IgA en pacientes que reciben transfusiones.
 - Anticuerpos citotóxicos: reacciones a transfusiones de glóbulos rojos o blancos.
 - Actuación sobre el metabolismo del ácido araquidónico: intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos.

Pruebas complementarias

Aunque el diagnóstico es fundamentalmente clínico y se realiza mediante anamnesis detallada interrogando al paciente sobre posibles agentes causales en los minutos u horas previas a la reacción, en ocasiones es necesaria la realización de pruebas complementarias:

- Determinación de triptasa sérica: es importante en el momento agudo, entre 1 y 6 horas desde el inicio de los síntomas, ya que nos ayuda a confirmar el diagnóstico de forma retrospectiva².
- Hemograma y bioquímica.
- Gasometría arterial.
- Electrocardiograma: con él se observan posibles anomalías de la conducción o arritmias causadas por isquemia miocárdica en el seno de una hipotensión o por el uso de adrenalina.

En la consulta de Alergología, intentaremos hallar el agente causal realizando un análisis de los datos obtenidos a través de la anamnesis y de las pruebas complementarias realizadas en el momento agudo y llevaremos a cabo una búsqueda de la IgE específica mediante test *in vivo* (con especial cuidado en los casos graves) y test *in vitro*.

Tratamiento de la anafilaxia

Medidas generales

Si existe hipotensión, permanecerá en decúbito supino con las piernas levantadas o en posición de Trendelenburg.

En todos los pacientes con compromiso respiratorio o afectación cardiovascular se debe administrar oxígeno a flujos altos (6-15 l/min) con máscara tipo Venturi.

En los casos en que los que el alérgeno se haya producido por inoculación en una extremidad (picadura, inmunoterapia, fármaco...), se procederá a:

- Realizar un torniquete en la puerta de entrada. Se debe aflojar durante 2 minutos cada 5-10 minutos y se recomienda no mantenerlo más de 30 minutos.
- Administrar la mitad de la dosis de adrenalina en la puerta de entrada del alérgeno³.

Fármacos

Los fármacos habituales en el tratamiento de la anafilaxia (tabla I) son la adrenalina (de elección)⁴ y los glucocorticoides:

- Adrenalina: el retraso en su administración empeora el pronóstico. La vía intramuscular (IM) es la más adecuada, ya que obtiene picos en plasma más rápidos y elevados que en otras vías⁵.

Tabla I. Fármacos en el tratamiento de la anafilaxia

| Fármacos y vía | Adultos | Niños |
|---|---|--|
| Adrenalina IM (1/1.000) | 0,3-0,5 mg cada 5-15 min (las dosis que sean necesarias) | 0,01 mg/kg (máximo 0,3 mg/dosis) cada 5-15 min (las dosis que sean necesarias) |
| Adrenalina IV en bolo lento (1 ml en 9 ml de s. f. = 1/10.000) | 0,1-0,3 mg cada 5-15 min (las dosis que sean necesarias) | 0,01 mg/kg (máximo 0,3 mg/dosis) cada 5-15 min (las dosis que sean necesarias) |
| Suero fisiológico | 1.000-2.000 ml (tan rápido como se precise para mantener tensión arterial) | 20 ml/kg (tan rápido como se precise para mantener tensión arterial) |
| Gelatinas | 1.000 ml (la mitad rápido y la otra mitad más lento) | |
| Albúmina 5% | 10-20 ml/kg (dosis en 5-15 min) | 10-20 ml/kg (dosis en 5-15 min) |
| Dexclorfeniramina IM, IV, lento (5 mg/ml) | 5 mg (máximo 20 mg) | 0,15-0,3 mg/kg/día en tres o cuatro dosis (máximo 5mg/dosis) |
| Hidrocortisona IV (100 y 500 mg) | 500 mg cada 6-8 horas o 100 mg cada 2-6 horas | 4-8 mg/kg (máximo 250 mg/día) |
| Metilprednisolona IM, IV (8, 20, 40 y 250 mg) | 1-2 mg/kg seguidos de 1-2 mg/kg cada 24 h en tres o cuatro dosis | 1 mg/kg seguidos de 1 mg/kg/24 h en tres o cuatro dosis |
| Glucagón IM, IV, en bolos (1 mg/ml) | 1 mg (repetir cada 5-15 min) | 0,05-0,1 mg/kg (repetir cada 20 min) |
| Salbutamol Ventolin® ampollas de 1 ml con 0,5 mg (0,5 mg/ml) inhalado en nebulización | 0,5-1 ml de solución al 0,5%, diluidos en 2-5 ml de s. f. durante 15 min (se puede repetir hasta tres veces en intervalos de 20 min). Después una nebulización cada 4-6 h | 0,02-0,03 ml/Kg/dosis (máximo 1 ml de solución al 0,5 %) diluidos en 3 ml de s. f. durante 15 min (se puede repetir hasta tres veces en intervalos de 20 min). Después una nebulización cada 4-6 h |

IM, intramuscular; IV, intravenosa; s. f., suero fisiológico.

En pacientes con más de 55 años, con hipertensión arterial o cardiopatía isquémica, se aconseja aplicar primero dosis inicial de 0,15 ml de adrenalina vía IM que, si no se produce dolor torácico, arritmias ni crisis hipertensiva, se irá aumentando progresivamente hasta controlar las manifestaciones de la anafilaxia³.

- Glucocorticoides: su utilidad principal es que podrían prevenir las reacciones prolongadas y bifásicas². Su efecto de acción es más lento que la adrenalina, por lo que nunca debe sustituirla.
- En los casos refractarios, los fármacos que se utilizan para abordar la anafilaxia son:
 - Glucagón: en aquellos pacientes que, por tomar β -bloqueantes o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, pueden no responder al tratamiento habitual.
 - Dopamina y noradrenalina: en los casos de hipotensión refractaria; en primer lugar, se administrará dopamina.
 - Atropina: su uso está indicado en caso de bradicardia.

Todo paciente con anafilaxia debe mantenerse en observación al menos durante 12 horas. En los casos graves, el paciente debe ser ingresado en una unidad de cuidados intensivos³. En el momento del alta, se administrará una pauta de corticoide y antihistamínico por vía oral. Igualmente, es importante que el paciente disponga de un dispositivo de adrenalina autoinyectable (Altellus[®] adulto 0,3 y Adreject[®] niño 0,15) para su administración si se produce un nuevo episodio³. En estos casos, se remitirá a consulta de Alergología para realizar el estudio etiológico y, en caso de conocer el agente causal, se procederá a la evitación estricta del mismo.

ANGIOEDEMA

El angioedema (AE) aislado es una reacción vascular cutánea, caracterizada por vasodilatación y aumento de la permeabilidad con el consiguiente edema tisular, que afecta a la dermis profunda⁶. Es importante conocer la etiopatogenia, en función de la cual el AE recibe diferente nombre y tratamiento (tabla II).

En primer lugar, se debe valorar la afectación de las vías respiratorias altas. Si existe compromiso, habrá que proteger la vía aérea, con la instauración, en casos refractarios al tratamiento, de

Tabla II. Clasificación del angioedema, alteraciones del complemento y tratamiento

| Tipos | Mecanismo | C1 INH | C1q | C4 | C3 | Tratamiento |
|--|---|--------|--------|--------|--------|---|
| AEH tipo I | Déficit C1 INH | ↓ | Normal | ↓ | Normal | Inhibidor de la C1* esterasa (Berinert®) |
| AEH tipo II | C1 INH disfuncional | N/↑ | Normal | ↓ | Normal | Inhibidor de la C1* esterasa (Berinert®) |
| AEA tipo I | Déficit de C1 INH | ↓ | ↓ | ↓ | ↓/ N | Inhibidor de la C1 esterasa (Berinert®) |
| AEA tipo II | C1 INH disfuncional | ?/ N | ?/ N | ? | ?/ N | Inhibidor de la C1 esterasa (Berinert®) |
| AEH dependiente de estrógenos | Dependiente de estrógenos | Normal | Normal | Normal | Normal | |
| Urticaria-vasculitis hipocomplementémica | Inmunocomplejos | N/↑ | ↓ | ↓ | ↓ | Antihistamínicos y corticoides |
| Angioedema por IECA /ARAI | Alteración de bradicininas | Normal | Normal | Normal | Normal | Suspender IECA/ ARAII |
| Angioedema por AINE | Alteración del metabolismo del ácido araquidónico | Normal | Normal | Normal | Normal | Suspender AINE |
| Angioedema mediado por IgE | Anticuerpo IgE | Normal | Normal | Normal | Normal | Ver tto. de la anafilaxia |

AEA, angioedema adquirido; AEH, angioedema hereditario; AINE, antiinflamatorios no esteroideos; ARA II, fármacos bloqueantes de los receptores de angiotensina II; C1 INH, C1 inhibidor; IECA, fármacos inhibidores de la enzima convertora de angiotensina; N, normal; tto, tratamiento.

*Antagonista de la bradicinina, icatibant (Firazyr®).

una vía aérea alternativa mediante intubación endotraqueal o cricotiroidectomía.

El tratamiento sigue las mismas pautas que en la anafilaxia (oxigenoterapia, adrenalina, fluidoterapia, corticoides, antihistamínicos). En el AE hereditario, refractario al tratamiento con antihistamínicos, corticoides y adrenalina, se administrará un inhibidor de la C1 esterasa (Berinert®, viales liofilizados de 10 ml con 500 UI) por vía intravenosa (IV); la dosis inicial de 500 UI se incrementará a 1.000 UI si existe *shock* anafiláctico o edema de glotis⁷.

También se encuentra disponible icatibant 30 mg, una dosis por vía subcutánea en las crisis.

Si no se dispone de este fármaco, se puede utilizar plasma fresco (250-500 ml en una o dos dosis) y puede ser de utilidad el ácido épsilon aminocaproico (Caproamin Fides[®], ampollas de 4 g) a dosis de 4 g IV o ácido tranexámico (Amchafibrin[®], ampollas de 500 mg) a dosis de 1 g por vía IV⁸.

El AE asociado a urticaria o a otros síndromes se estudia en otro capítulo.

Bibliografía

1. Marqués L, Baltasar MA. Anafilaxia En: Peláez A, Dávila JJ, editores. Tratado de Alergología. Madrid: Ergon; 2007. p. 1633-55.
2. Lieberman P, Kemp SF, Oppenheimer J, Lang DM, Bernstein IL, Nicklas RA. The diagnosis and management of anaphylaxis: An updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115: S483-523.
3. Brasó JV. Las urgencias alergológicas: administración de epinefrina. *Alergol Inmunol Clin.* 2004; 19(2): 161-209.
4. Lieberman P. Anaphylaxis. *Med Clin North Am.* 2006; 90: 77-95.
5. Hourihane J, Beirne P. Evidence of effectiveness of anaphylaxis management plans: are we waiting for godot? *Clin Exp Allergy.* 2007; 37: 967-9.
6. Brasó JV. Urticaria y angioedema. En: Brasó JV, Jorro G, editores. Manual de alergia clínica. Barcelona: Masson; 2003. p. 333.
7. Caballero T, Prior N. Angioedema. En: Peláez A, Dávila JJ, editores. Tratado de Alergología. Madrid: Ergon; 2007. p. 1050-72.
8. Jiménez L, Montero FJ. Anafilaxia, angioedema y urticaria. En: Jiménez-Murillo L. Compendio de medicina de urgencias: guía terapéutica. Madrid: Elsevier; 2004. p. 334-8.

ALERGIA A MEDICAMENTOS: REACCIONES INMEDIATAS

Eva Macías Iglesias, Arturo Ruiz San Francisco

SUPERVISORES: Esther Moreno Rodilla, Ignacio Dávila González

Servicio de Inmunoalergia
Hospital Clínico Universitario de Salamanca

INTRODUCCIÓN

Según *Alergológica 2005*, las reacciones alérgicas a los medicamentos constituyen la tercera causa de consulta alergológica en nuestro país después de la rinoconjuntivitis y el asma, y el 14,7% de los pacientes que acuden por primera vez a una consulta de Alergología lo hace por una reacción adversa a un medicamento¹. En este mismo estudio, las reacciones inmediatas supusieron el 65% de las reacciones adversas a los medicamentos. Los antibióticos β -lactámicos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son los agentes implicados con mayor frecuencia en este tipo de reacciones.

CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ALÉRGICAS

Gell y Coombs clasificaron las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad en cuatro tipos (tipo I, II, III y IV), y posteriormente Pichler propuso la subdivisión de las de tipo IV en IVa, IVb, IVc y IVd (fig. 1)².



Figura 1. Clasificación inmunológica de las reacciones alérgicas según Gell y Coombs (1968), revisada por Pichler (2003).

IFN, interferón; Ig, inmunoglobulina; IL, interleucina; Linf, linfocito

Dado que los mecanismos que inducen la mayoría de las reacciones alérgicas están mediados por la inmunoglobulina E (IgE) o por linfocitos T, desde un punto de vista más práctico, se ha propuesto otra terminología que clasifica las reacciones en³:

- Reacciones inmediatas: las manifestaciones aparecen con un periodo de latencia inferior a 1 hora. Estas reacciones requieren la presencia de anticuerpos IgE específicos frente al fármaco, el cual interacciona con moléculas de IgE específica situadas en la superficie de mastocitos y basófilos y se produce la activación de las células y la liberación de mediadores responsables de la sintomatología clínica (fig. 2).
- Reacciones no inmediatas: mediadas generalmente por linfocitos T. En este grupo se incluyen una amplia variedad de manifestaciones clínicas que van desde los exantemas maculopapulosos a reacciones cutáneas tan graves como la necrólisis epidérmica tóxica.

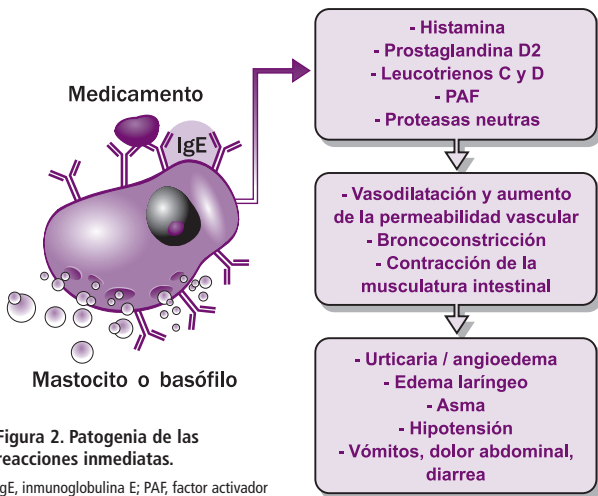


Figura 2. Patogenia de las reacciones inmediatas.

IgE, inmunoglobulina E; PAF, factor activador de plaquetas.

REACCIONES INMEDIATAS

Manifestaciones clínicas

En general, los pacientes con reacciones inmediatas desarrollan sus síntomas con un intervalo de tiempo de minutos a 1 hora tras la toma del fármaco y presentan cuadros de urticaria, angioedema (AE), broncoespasmo o anafilaxia. La urticaria es la forma de presentación más frecuente dentro de las reacciones inmediatas. En la encuesta *Alergológica 2005*, el 72% de los pacientes diagnosticados de alergia a los medicamentos habían tenido una reacción urticarial, el 42% un AE con o sin urticaria, el 10% una reacción anafiláctica, y el 5% asma.

En ocasiones, el AE aparece de manera aislada pudiendo ser, además, una de las posibles manifestaciones de reacciones no inmunológicas, como las de intolerancia o idiosincrasia a los AINE

o el inducido por un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina o por el antagonista del receptor de la angiotensina II.

La forma más grave de reacción inmediata es la anafilaxia con manifestaciones clínicas que, por orden de frecuencia, incluyen: prurito, eritema o urticaria y síntomas respiratorios, digestivos o cardiovasculares. La ausencia de manifestaciones cutáneas no descarta, sin embargo, la anafilaxia⁴.

Evaluación diagnóstica

Evaluación clínica

Es el pilar fundamental en el diagnóstico, por lo que lo más importante es una descripción detallada de los síntomas. En la historia clínica se deben recoger los siguientes datos:

- Medicamentos sospechosos: nombre comercial, composición, dosis y vía de administración.
- Cronología de la reacción: el tiempo transcurrido desde la reacción, el número de dosis administradas y el periodo de latencia desde la última dosis.
- Tipo de reacción adversa: urticaria, AE, broncoespasmo, hipotensión...
- Tolerancia previa del fármaco sospechoso y tolerancia posterior de otros fármacos.
- En todos los casos es conveniente tener en mente una posible hipersensibilidad al látex.

Pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata

Tienen una rentabilidad variable dependiendo del fármaco implicado. Son especialmente útiles en el caso de compuestos de masa molecular elevada (enzimas, hormonas) y para otros como los antibióticos β -lactámicos, los relajantes musculares o el tiopental. En las reacciones inmediatas por β -lactámicos la sensibi-

lidad varía entre el 70% y el 90%^{3,4}. En el caso de muchos otros fármacos, la utilidad de las pruebas cutáneas es más limitada debido al desconocimiento de los determinantes antigénicos de muchos de los fármacos. Las pruebas se llevan a cabo inicialmente mediante la técnica intraepidérmica (*prick test*), cuya lectura se realiza a los 15 minutos. Simultáneamente se pondrá un control positivo con histamina y uno negativo con suero salino. Si la respuesta es negativa, en los casos que sea posible (compuestos solubles), se realizarán pruebas intradérmicas inyectando 0,02 ml del preparado con lectura a los 15-20 minutos. Se considera positiva una intraepidermorreacción con una pápula mayor de 3 mm acompañada de eritema. En la prueba intradérmica la pápula se marca al inicio y a los 20 minutos; se considerará positivo un aumento del diámetro en 3 mm junto con eritema⁵. En ambos casos el suero salino no debe provocar reacción alguna. Las concentraciones utilizadas en algunos casos, como ocurre con los antibióticos β -lactámicos, están consensuadas. Sin embargo, con muchos otros no es así y habitualmente se utilizan diluciones de 1/1.000 a 1/10 en función del fármaco (capacidad irritante) y de la gravedad de la reacción. En el caso de fármacos poco estudiados, las pruebas cutáneas deben realizarse también en varios sujetos control. Es importante tener en cuenta que estas pruebas, fundamentalmente las intradérmicas, pueden provocar reacciones sistémicas inmediatas en un porcentaje variable de pacientes que, en el caso de los antibióticos β -lactámicos, es cercano al 3%^{3,4}. En la tabla I se muestran las concentraciones habitualmente utilizadas para algunos de los medicamentos en los que las pruebas cutáneas han demostrado ser útiles en el diagnóstico.

Métodos in vitro

- Determinación de la IgE específica en suero: existen varios métodos para la cuantificación de anticuerpos IgE específicos, pero los más usados son los enzimoimmunoanálisis. El método comercial CAP System FEIA[®] (Phadia, Uppsala,

Tabla I. Concentraciones orientativas para pruebas cutáneas

| FÁRMACO | CONCENTRACIÓN IE | CONCENTRACIÓN ID |
|--------------------------------|----------------------|----------------------|
| β-lactámicos | | |
| PPL | 5 x 10 ⁻⁵ | 5 x 10 ⁻⁵ |
| MDM | 0,5 mg/ml | 0,5 mg/ml |
| Bencilpenicilina | 10.000 UI/ml | 10.000 UI/ml |
| Amoxicilina | 20 mg/ml | 20 mg/ml |
| Cefalosporinas | 2 mg/ml | 2 mg/ml |
| Quinolonas | | |
| Ciprofloxacino | 1 mg/ml | 0,001 mg/ml |
| Levofloxacino | 5 mg/ml | 0,005-0,05 mg/ml |
| AINE | | |
| Paracetamol | 100 mg/ml | 10 mg/ml |
| Ibuprofeno | 20 mg/ml | |
| Diclofenaco | 25 mg/ml | 2,5 mg/ml |
| Dipirona magnésica o metamizol | 400 mg/ml | 4 mg/ml |
| Anestésicos generales | | |
| Succinilcolina | 50 mg/ml | 50-100 µg/ml |
| Rocuronio | 10 mg/ml | 10-100 µg/ml |
| Vecuronio | 4 mg/ml | 4-40 µg/ml |
| Cisatracurio | 2 mg/ml | 2-20 µg/ml |
| Mivacurio | 0,2 mg/ml | 2 µg/ml |
| Tiopental | 100 mg/ml | 100 µg/ml |

AINE, antiinflamatorios no esteroideos; ID, intradérmica; IE, intraepidérmica; MDM, mezcla de determinantes menores; PPL, peniciloil-polilisina.

Suecia) es el más utilizado, aunque actualmente sólo está disponible para un número muy escaso de fármacos (penicilina G y V, amoxicilina, ampicilina, cefaclor, toxoide tetánico, protamina, suxametonio e insulina). La sensibilidad diagnóstica es, en general, muy inferior a las de las pruebas cutáneas. En el caso de los antibióticos β-lactámicos, que es el grupo más estudiado, la sensibilidad es inferior al 40% con una especificidad entre el 90-100%³.

- Test de activación de basófilos: se basa en la medición por citometría de flujo del marcador de activación CD63 en los basófilos circulantes cuando éstos son incubados con el

alérgeno. Esta técnica tiene varias denominaciones comerciales (Basotest[®], FAST[®] o flow-CAST[®]). La sensibilidad diagnóstica, como ocurre con el CAP System FEIA[®], es inferior a la de las pruebas cutáneas, si bien los resultados son variables dependiendo del grupo de fármacos estudiados. La sensibilidad en las reacciones con β -lactámicos es cercana al 50% con una especificidad superior al 90%, similar a la encontrada con pirazolonas y otros AINE y se han comunicado porcentajes superiores en algunas series con relajantes neuromusculares⁶.

- Determinación de la triptasa: en las reacciones inmediatas por fármacos puede resultar útil la determinación de triptasa sérica mediante el método CAP System FEIA[®]. La técnica tiene sensibilidad moderada pero una alta especificidad. Se consideran valores elevados los niveles mayores de 11,5 ng/ml. Las muestras deben obtenerse entre los 30 minutos y las 3 horas posteriores al episodio.

Pruebas de provocación o exposición controlada

Las pruebas cutáneas y los métodos *in vitro* disponibles no son siempre suficientes, por lo que para descartar o confirmar el diagnóstico, en muchos casos, es necesario realizar una prueba de provocación simple ciego, controlada con placebo, bajo un estricto control médico. Para su realización se administran dosis progresivas, habitualmente con intervalos de 1 hora, hasta alcanzar las dosis terapéuticas. En los pacientes de alto riesgo debe realizarse un análisis del riesgo y del beneficio para valorar si el estudio debe llevarse a cabo. Las pruebas de exposición están totalmente contraindicadas en caso de reacciones graves, especialmente en pacientes con enfermedades concomitantes o tratamientos que contraindiquen la administración de adrenalina⁷.

En la figura 3 se propone un algoritmo diagnóstico para las reacciones inmediatas por medicamentos. En los pacientes con una historia sugestiva de reacción inmediata a un antibiótico

β -lactámico y con un resultado negativo en la evaluación alérgica, sobre todo cuando ha transcurrido un periodo prolongado de tiempo desde la reacción, debería repetirse el estudio completo a las 3 o 4 semanas. Esto puede también aplicarse a otros fármacos.

Tratamiento de las reacciones

Véase el capítulo 22, "Anafilaxia y angioedema", o el capítulo 31, "Urgencias en alergia".

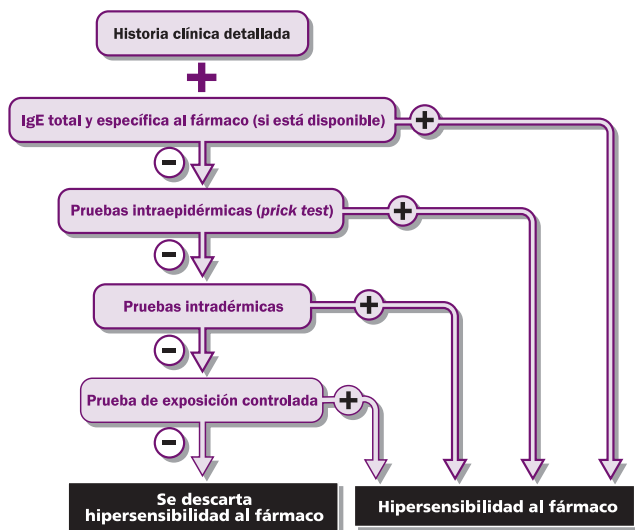


Figura 3. Algoritmo diagnóstico para la alergia a fármacos.

IgE, inmunoglobulina E.

Bibliografía

1. Gamboa PM. Alergia a los medicamentos. En: *Alergológica 2005. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005*. 1.ª ed. Madrid: Egraf; 2006; p. 255-82.
2. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med*. 2003; 139: 683-93.
3. Torres MJ, Blanca M, Moreno E, Fernández J. Alergia a los antibióticos β -lactámicos. En: Peláez A, Dávila IJ, editores. *Tratado de Alergología*. Madrid: Ergon; 2007; p. 1395-414.
4. Moreno E, Laffond E, Dávila I, García-Romo MJ, Sancho P, Lorente F. La anamnesis y otros métodos diagnósticos en la hipersensibilidad a β -lactámicos: estudio de 283 pacientes. Simposio Internacional sobre Reacciones Adversas a Fármacos con Base Inmunológica. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin*. 1997; 12: 25.
5. Torres MJ, Blanca M, Fernández J, Romano A, Weck A, Aberer W, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. ENDA; EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity. *Allergy*. 2003; 58: 961-72.
6. Ebo DG, Bridts CH, Hagendorens MM, Aerts NE, De Clerck LS, Stevens WJ. Basophil activation test by flow cytometry: present and future applications in allergology. *Cytometry B Clin Cytom*. 2008; 74: 201-10.
7. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernández J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. European Network for Drug Allergy (ENDA); EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity. *Allergy*. 2003; 58: 854-63.

ALERGIA A FÁRMACOS: REACCIONES NO INMEDIATAS

Francisco Guijarro Sanroma, Gloria Requena Quesada

SUPERVISORA: M.^a José Torres Jaén

Servicio de Alergología

Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

DEFINICIÓN

Se llama “reacción no inmediata” a la que ocurre después de 1 hora tras la administración del fármaco implicado (> 1 hora).

En función del tiempo transcurrido desde la toma del fármaco y el comienzo de la sintomatología, las reacciones alérgicas a medicamentos se clasifican en:

- Inmediatas: en menos de 1 hora tras la toma del fármaco.
- Aceleradas: entre 1-48 horas.
- Tardías: tras las 48 horas de la toma del fármaco.

Desde un punto de vista práctico, las reacciones aceleradas y tardías se agrupan bajo la denominación de “reacciones no inmediatas”. Si bien inicialmente se consideró a las reacciones aceleradas de mecanismo mediado por la inmunoglobulina (Ig) E, actualmente existen evidencias que implican más bien a las células T, por lo que puede afirmarse que las reacciones inmediatas a medicamentos son mediadas por IgE y las no inmediatas son mediadas por células T (tabla I)¹.

Tabla I. Diferencias entre reacciones alérgicas a fármacos

| Reacción inmediata | Reacción no inmediata |
|---|---|
| < 1 hora Mediada por anticuerpos IgE Th2 (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) | > 1 hora Mediada por células T (no todas) Th1 (IFN- γ , IL-2, IL-12) |

IgE, inmunoglobulina E; IFN, interferón; IL, interleucina.

MECANISMO FISIOPATOLÓGICO

Sigue aceptándose la clasificación de Gell y Coombs², como se define en el capítulo anterior.

Las reacciones no inmediatas incluyen los mecanismos fisiopatológicos tipo II, III y IV, siendo éste último el más frecuente. Muchas reacciones de hipersensibilidad retardada participan de mecanismos fisiopatológicos complejos y no bien aclarados por el momento (fig. 1)³.

CLÍNICA

Una característica fundamental de las reacciones no inmediatas a medicamentos es que se pueden producir multitud de cuadros clínicos, de distinta gravedad. Los más característicos son los siguientes:

- Exantema maculopapuloso (EMP).
- Urticaria tardía.
- Dermatitis de contacto.
- Eritema multiforme.
- Exantema fijo medicamentoso.
- Vasculitis.
- Pustulosis exantemática aguda.
- Necrólisis epidérmica tóxica (NET).

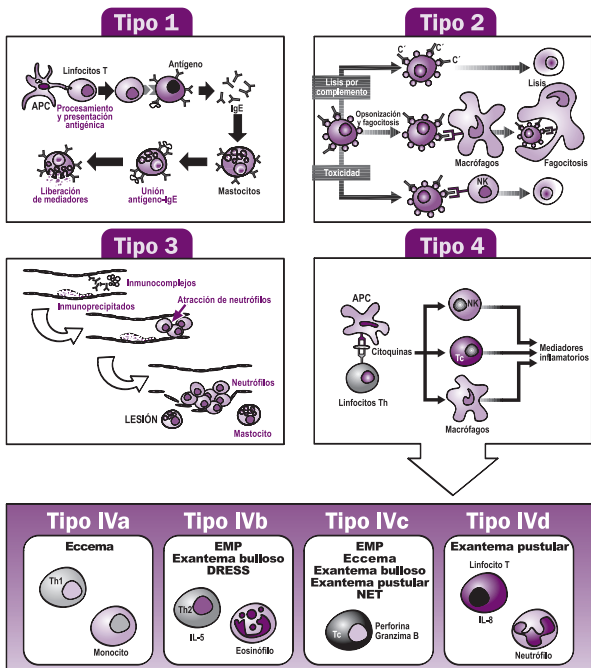


Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos implicados en las reacciones a fármacos (clasificación de Gell y Coombs) y en las reacciones no inmediatas (tipo IV).

DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), síndrome de hipersensibilidad a fármacos; EMP, exantema maculopapuloso; IL, interleucina; NET, necrólisis epidérmica tóxica.

- Síndrome de Stevens-Johnson.
- Síndrome de hipersensibilidad a fármacos.

La mezcla de patogenias de estas enfermedades origina cuadros clínicos solapados. No obstante, consideramos la posibilidad de un cuadro grave cuando, en el contexto de la ingesta de fármacos, aparece una erupción cutánea asociada a fiebre y síntomas generales, así como si la erupción se acompaña de ve-

sículas/ampollas y si estamos ante ciertos fármacos como los anticonvulsivantes o alopurinol, aunque cualquier otro puede ser el responsable.

Manifestaciones cutáneas

La piel es el órgano que se afecta con mayor frecuencia (> 90% de los casos de reacciones no inmediatas). Las erupciones medicamentosas son muy variadas en su morfología y gravedad, recordando que ninguna es específica de un fármaco concreto y que pueden imitar erupciones cutáneas de otra etiología. La toma de biopsia y su examen histológico es útil cuando el diagnóstico es dudoso, pero no nos puede asegurar la etiología medicamentosa. La mayoría de las reacciones cutáneas son leves y se resuelven en pocos días con la retirada del fármaco. En función de su frecuencia, se pueden señalar las siguientes manifestaciones cutáneas:

- Frecuentes: EMP, urticaria tardía y dermatitis de contacto.
- Menos frecuentes: exantema fijo medicamentoso, dermatitis exfoliativa generalizada, eritema multiforme y fotosensibilidad.
- Poco frecuentes: síndrome Stevens-Johnson/NET (Lyell), pustulosis exantemática generalizada, erupciones purpúricas y eritema nodoso.

Otras manifestaciones

Además de las cutáneas, pueden darse manifestaciones hematológicas (eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia y anemia hemolítica), hepáticas (colestasis y daño hepático), respiratorias (broncoespasmo, infiltrados pulmonares y fibrosis pulmonar), renales (nefritis intersticial aguda, glomerulonefritis y síndrome nefrótico) y cardiológicas (miocarditis por hipersensibilidad e isquemia miocárdica), entre otras.

DIAGNÓSTICO

- La realización de la historia clínica es fundamental, aunque en muchas ocasiones resulta complejo realizar una asociación temporal entre la toma del fármaco y el inicio de la reacción; también puede darse el caso de que el paciente esté tomando un gran número de fármacos, lo que dificulta el diagnóstico.
- Pruebas cutáneas⁴. Existen dos métodos fundamentales:
 - Pruebas intradérmicas (ID): se realizan inyectando 0,02-0,05 ml del fármaco. Se realizan lecturas a las 24, a las 48 e incluso a las 72 horas. Se mide el área de crecimiento e induración de la pápula.
 - Pruebas epicutáneas o en parche: se pueden realizar empapando el parche en la misma solución usada para las pruebas ID o mezclando el fármaco en polvo con vaselina al 5% p/p. Las lecturas se realizan a las 48-72 horas. La sensibilidad de estas pruebas no está claramente establecida, aunque se sabe que las pruebas ID son más sensibles que las epicutáneas. La especificidad es muy buena con pocas posibilidades de falsos positivos.
En el caso de reacciones graves, se debe considerar comenzar las pruebas con diluciones o incluso no realizarlas.
- Métodos *in vitro*: por el momento no disponemos de ningún método para las reacciones no inmediatas que tenga suficiente sensibilidad para recomendar su uso clínico habitual.
- Administración a simple ciego controlado con placebo: sólo se debe realizar en caso de exantemas maculopapulares y urticarias.

FÁRMACOS IMPLICADOS CON MÁS FRECUENCIA

β -lactámicos

Las aminopenicilinas son los fármacos que producen las reacciones adversas, inmunológicamente mediadas, más frecuentes y mejor estudiadas. En el diagnóstico es fundamental una historia clínica correcta y detallada, que debe completarse con pruebas cutáneas y de tolerancia o provocación controladas.

Otros antibióticos

- Macrólidos: son fármacos seguros al provocar un bajo índice de reacciones adversas. Además, tienen poca reactividad cruzada entre ellos. Las reacciones más frecuentes son las urticarias y los exantemas. La baja sensibilidad de las pruebas cutáneas y de los métodos *in vitro* hace que el diagnóstico se base en una correcta historia clínica y en pruebas de tolerancia o provocación oral controlada.
- Quinolonas: su uso se está incrementando, por lo que la incidencia de reacciones adversas también lo hace. Las que se han descrito como más frecuentes son las reacciones inmediatas en forma de urticaria o anafilaxia, aunque también pueden aparecer otras no inmediatas. Respecto al diagnóstico, igual que con los macrólidos.

Antiinflamatorios no esteroideos

Las reacciones pueden ser de mecanismo inmunológico o farmacológico⁵. Las segundas se producen, sobre todo, por inhibición de las enzimas de la ciclooxigenasa (COX) 1 y se denominan "idiosincrásicas". Las reacciones por antiinflamatorios no esteroideos (AINE) más frecuentes que aparecen pasada 1 hora de la administración del fármaco son:

- Asma inducido por AINE (tríada del ácido acetilsalicílico): se producen por mecanismo farmacológico, que origina incremento de los niveles de leucotrienos por la inhibición preferente de la COX-1 y se desarrollan en el 5% y el 10% de los pacientes asmáticos, los cuales suelen tener historia de asma, poliposis nasal y/o rinosinusitis.
- Urticaria o angioedema inducido por AINE: el mecanismo implicado es similar al anterior. Es responsable de que en el 20-30% de los pacientes con urticaria crónica se exacerbe ésta.
- Reacciones no inmediatas selectivas a AINE: esta producida por un mecanismo inmunológico mediado por células T. Todos los AINE, incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2, pueden producirlas.

Contrastes yodados

Con el uso de nuevos contrastes yodados se está produciendo una disminución del número de reacciones inmediatas, al tiempo que está aumentando el de reacciones no inmediatas, fundamentalmente exantemas maculopapulares.

Heparinas

Las heparinas de bajo peso molecular, entre las que se da una gran reactividad cruzada, producen reacciones no inmediatas locales que en ocasiones evolucionan a exantema maculopapular.

Corticoides

Los corticoides usados por vía sistémica o tópica (cutánea o inhalada) pueden producir reacciones no inmediatas en forma de eccema de contacto o exantema maculopapular.

Bibliografía

1. Levine BB. Immunologic mechanisms of penicillin allergy. A haptenic model system for the study of allergic diseases of man. *N Engl J Med.* 1966; 275: 1115-25.
2. Gell PGH, Coombs RRA. The classification of allergic reactions underlying disease. En: Coombs RRA, Gell PGH, editores. *Clinical Aspects of Immunology.* Oxford: Blackwell; 1963.
3. Pichler W. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Int Med.* 2003; 139: 683-93.
4. Brochow K, Romano A, Blanca M, et al. General consideration for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy.* 2002; 57: 45-51.
5. Stevenson DD, Simon RA. Sensitivity to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. En: Middleton E, Reed C, Ellis E, Adkinson NJ, Yunginger J, Busse W, editores. *Allergy principles and practice.* 5.ª ed. St. Louis: Mosby; 1998. p. 1225.

ALERGIA A ALIMENTOS EN LA INFANCIA

Irina Diana Bobolea, Magdalena Julia Caminoa

SUPERVISORAS: Pilar Barranco Sanz, M.^a Flora Martín-Muñoz

Servicio de Alergología
Hospital Universitario La Paz. Madrid

INTRODUCCIÓN

La alergia alimentaria es la reacción adversa a alimentos mediada por mecanismos inmunológicos. Según se muestra en la figura 1, la Comisión de Nomenclatura de la European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI) clasifica la alergia a alimentos en¹:

- Mediada por inmunoglobulina (Ig) E: se produce por anticuerpos IgE específicos frente a un determinado alimento.
- No mediada por IgE.

PREVALENCIA

Al igual que sucede con otras enfermedades alérgicas su prevalencia parece estar en aumento. La sospecha de alergia a alimentos en la primera infancia es frecuente, pero sólo el 5-10% llega a confirmarse. Se observa un pico de prevalencia en torno al año de vida², afecta al 6% de niños menores de 3 años³ y es

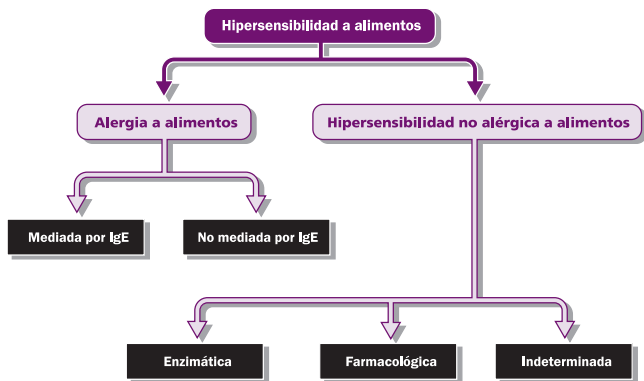


Figura 1. Clasificación de las reacciones adversas a alimentos de la Comisión de Nomenclatura de la European Academy of Allergology and Clinical Immunology, refrendada por la World Allergy Organization¹.

IgE, inmunoglobulina E.

más frecuente en el sexo masculino⁴. Los alimentos más implicados en niños son:

- Entre 1 y 5 años: leche, huevo y pescado⁵.
- A partir de los 5 años (coincidiendo con la introducción pausada de los alimentos): legumbres, frutas, frutos secos, mariscos y especias.

Asimismo, se deben considerar diferencias geográficas y distintos hábitos de consumo frente a una sospecha clínica. En la infancia puede encontrarse alergia a varios alimentos a la vez.

La prevalencia de alergia a las proteínas de la leche de vaca (PLV) se sitúa entre el 2% y el 3% de la población en el primer año de vida⁶. La prevalencia de alergia al huevo está entre el 0,5% y 2,7% de la población general durante los primeros años de vida, aunque en nuestra población infantil ocupa el primer lugar⁷.

FISIOPATOLOGÍA

Las alteraciones del tracto gastrointestinal pueden favorecer el desarrollo de la alergia a alimentos. Esto puede ocurrir como consecuencia de un aumento de la entrada de antígenos alimentarios en la mucosa intestinal, de una alteración en la presentación del antígeno a los linfocitos o de una reacción inflamatoria anormal en el tracto digestivo u otros órganos. La inmadurez de la barrera del tracto gastrointestinal es importante en el desarrollo de la alergia alimentaria en la edad temprana, como lo sugiere el hecho de que la introducción de alimentos sólidos en los lactantes aumenta la producción de IgE y el riesgo de reacciones inmunitarias adversas. El déficit o el retraso en la producción de IgA aumenta el riesgo de atopia y se ha observado que en niños con alergia alimentaria existe una relación inversa entre la IgE sérica y las células productoras de IgA en la mucosa yeyunal. Además, hay que considerar otros factores como polimorfismos genéticos, condiciones ambientales, tipo y dosis del antígeno, ruta de administración del alérgeno y edad del individuo afectado².

La exposición antigénica recurrente induce la unión de moléculas de la IgE a sus receptores de alta afinidad en los mastocitos y basófilos. Esto desencadena su activación y la posterior liberación de mediadores inflamatorios (histamina, leucotrienos, etc.). Esta respuesta inmunológica produce, a su vez, una respuesta tisular que es responsable de síntomas clínicos a diferentes niveles del organismo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

No existen síntomas patognomónicos de alergia a alimentos, la cual puede manifestarse en forma molestias leves hasta incluso provocar la muerte por anafilaxia. Puede ocurrir con el primer contacto aparente o ir precedida de tolerancia previa durante días, semanas o incluso años. Los síntomas pueden desarrollarse por la ingestión, la inhalación, por el contacto directo o indirecto

con el alimento o por su presencia en otros alimentos como alérgeno oculto. Dentro de las manifestaciones clínicas más relevantes pueden señalarse las siguientes:

- Mediadas por IgE:
 - Síntomas cutáneos: la urticaria aguda y/o el angioedema son los más frecuentes⁸. Suelen aparecer de forma inmediata, casi siempre en los 30 o 60 minutos siguientes a la ingesta.
 - Síndrome de alergia oral: suele ocurrir tras la ingestión de frutas frescas y algunos vegetales. Se manifiesta como lesiones peribucales con o sin edema de labios y puede ir acompañado de prurito en los labios, la lengua, el paladar, la faringe e incluso en el oído. Su duración es de pocos minutos y se caracteriza por el rechazo al alimento por parte de los niños que lo padecen.
 - Síntomas digestivos: los vómitos y la diarrea pueden manifestarse en forma aislada, aunque es más frecuente encontrarlos asociados. No tienen características clínicas especiales que permitan diferenciarlos de los desencadenados por otras causas. El dolor abdominal por alergia a alimentos es un síntoma frecuente en la edad pediátrica y tiene un componente subjetivo difícil de valorar si no se acompaña de otra sintomatología, generalmente de vómitos y diarrea.
 - Síntomas respiratorios: afectan a las vías aéreas altas, como es el caso de la rinitis aguda, que cursa con prurito nasal y rinorrea acuosa. La dificultad respiratoria por edema de glotis y/o el broncoespasmo no suele presentarse de forma aislada, sino que suele asociarse a una afectación grave multisistémica. Las reacciones anafilácticas suponen un riesgo vital y se estima que los alimentos son responsables de un tercio de los casos.
- No mediadas por IgE:
 - Enterocolitis o proctitis inducida por las PLV.

- Enfermedad celiaca.
- Dermatitis herpetiforme.

En algunas patologías, como por ejemplo la esofagitis o la gastroenteritis eosinofílica alérgica y la dermatitis atópica, posiblemente participen mecanismos mediados y no mediados por IgE.

En la dermatitis atópica, algunos alimentos, sobre todo, la leche y el huevo pueden provocar su aparición o exacerbación en los primeros años de vida. Los niños con alergia a alimentos con frecuencia asocian dermatitis atópica, sin embargo, la participación de dicha alergia en el eccema no es siempre clara. Asimismo, los niños con dermatitis atópica frecuentemente sufren una exacerbación de su patología que coincide con el desarrollo de una reacción adversa por alimentos. Por tanto, resulta necesario descartar si los alimentos consumidos son un factor causal de la enfermedad⁹.

DIAGNÓSTICO

El objetivo fundamental en el diagnóstico es establecer una clara relación causa-efecto entre el alimento y el desarrollo de los síntomas clínicos. El diagnóstico de la alergia a alimentos es fundamentalmente clínico (historia clínica detallada).

Las pruebas complementarias carecen de valor si se consideran aisladamente. Se debe demostrar la existencia de IgE específica frente al alimento implicado, mediante pruebas cutáneas (*prick test*) y/o determinaciones en suero, y se debe realizar una provocación controlada, tras una dieta de exclusión adecuada. Para el diagnóstico de las reacciones alérgicas en las que participa algún otro mecanismo inmunológico, habitualmente son necesarias otras determinaciones analíticas o pruebas diagnósticas, como endoscopias e incluso biopsias, para su correcto diagnóstico clínico y etiológico (fig. 2)¹⁰.

Las pruebas cutáneas son muy sensibles para el estudio de reacciones alérgicas. En el diagnóstico de alergia a proteínas de leche de vaca, en nuestra población y en niños menores de 1 año tienen una

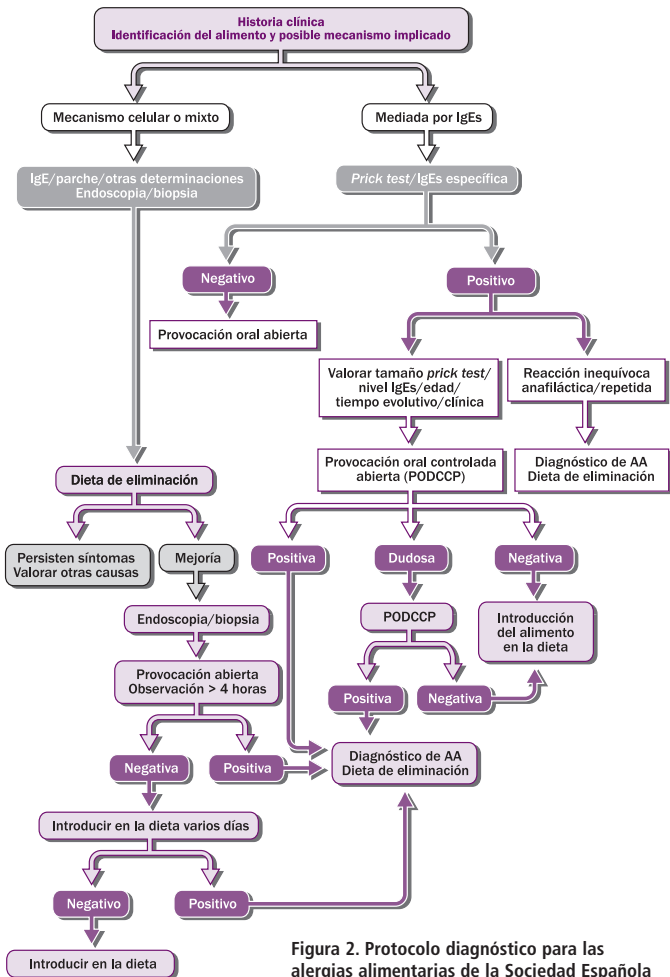


Figura 2. Protocolo diagnóstico para las alergias alimentarias de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica.

AA, alergia a alimentos; IgEs, IgE específica; PODCCP, provocación controlada doble ciego con placebo.

sensibilidad del 99% y una especificidad del 38% con un valor predictivo negativo (VPN) del 97% y un valor predictivo positivo (VPP) del 56%¹¹. Si la prueba es negativa se descarta la sensibilización a la leche de vaca, pero si es positiva tiene menos capacidad discriminativa. Las pruebas cutáneas en la alergia al huevo tienen una elevada sensibilidad (73-100%) y especificidad (46-71%). El VPP oscila entre el 61% y el 92%, y su VPN, entre el 86% y 91%¹². Por tanto, la negatividad de la prueba prácticamente excluye la alergia al huevo.

En casos con clínica dudosa y en reacciones alérgicas antiguas, el diagnóstico de certeza se logra con la prueba de provocación oral con alimentos. Ésta consiste en la ingestión controlada del alimento y en la vigilancia de la aparición de síntomas alérgicos. En niños menores de 3 años se realiza la provocación oral abierta, mientras que en pacientes mayores se realiza con doble ciego.

En grupos de alimentos como el pescado, las legumbres, los frutos secos, los mariscos y las frutas frescas es muy importante tener en cuenta aquellos que componen la misma familia para poder descartar si el paciente presenta reacción alérgica para cada uno de sus componentes, ya que la reactividad cruzada existente entre miembros de la misma familia de alimentos no implica necesariamente una reactividad clínica.

TRATAMIENTO

Se realiza la exclusión del alimento y de sus derivados de la dieta del paciente. En el caso de lactantes y niños menores, se deben introducir en su dieta otros alimentos de características nutricionales similares y, en el caso de alergia a las PLV, fórmulas adaptadas.

HISTORIA NATURAL DE HIPERSENSIBILIDAD A ALIMENTOS

Habitualmente, la alergia alimentaria es superada con el paso del tiempo, pero se desconoce el mecanismo por el cual se

adquiere tolerancia. Existen estudios que afirman que el 85% de los niños que presentan alergia alimentaria van perdiendo la sensibilidad a los alimentos con mayor potencial alergénico (huevo, leche de vaca, trigo y soja) hacia los 3 años¹³. Sin embargo, la alergia al cacahuete, a los frutos secos, a los pescados y al marisco es, con frecuencia, persistente. Diversos estudios coinciden en que la alergia a alimentos en la infancia es una de las primeras manifestaciones de la denominada “marcha atópica”, que comenzaría con una dermatitis atópica y, tras una alergia alimentaria, se desarrollaría una alergia respiratoria¹⁴. Por ello es fundamental el diagnóstico temprano de esta patología, no sólo para instaurar una dieta de exclusión del alérgeno, sino para establecer unas medidas preventivas que disminuyan la probabilidad de desarrollar nuevas alergias alimentarias y respiratorias.

Con el fin de modificar la historia natural de la alergia a alimentos y adelantar la instauración de tolerancia en aquellos casos de niños que, llegados a una edad determinada, no han conseguido superar su alergia por su propia evolución natural, se ha empezado a abordar el tratamiento “activo” de las alergias alimentarias. En los últimos años se han puesto en práctica distintos protocolos de desensibilización oral específica, la mayoría de los estudios concentrándose sobre la alergia a las proteínas de leche de vaca, ya que su persistencia supone para los pacientes y para los padres una limitación en su calidad de vida debido a las repercusiones sociales y económicas que implica una dieta de exclusión.

Además, estos niños presentan riesgo de reacciones anafilácticas por ingesta accidental de pequeñas cantidades de leche como alérgeno oculto.

Los protocolos se pueden realizar de la siguiente manera: se comienza con la introducción de dosis muy pequeñas de leche de vaca que se van aumentando progresivamente, normalmente cada semana, hasta llegar a una toma habitual o a la cantidad máxima tolerada por el paciente. Los incrementos de dosis se llevarían a cabo en un hospital de día, tomando posteriormente la cantidad diariamente en su domicilio. Si se produce alguna reacción alérgi-

ca con cierta dosis se vuelve a repetir la dosis previamente tolerada, intentando otra vez el incremento al cabo de un tiempo.

Las pautas de desensibilización utilizadas pueden ser muy diferentes, desde pautas largas, de 4 a 6 meses¹⁵, hasta pautas cortas de 5 días¹⁶, con eficacia y seguridad variables. El protocolo utilizado por Zapatero *et al.*¹⁷, por ejemplo, tuvo una duración media de 14 semanas y finalizó con éxito en el 88,8% de los pacientes. En este estudio se empezó con 0,05 cm³, se llegó a la dosis de 2 cm³ el segundo día, se mantuvo esta dosis una semana y luego se fue duplicando la dosis semanalmente hasta llegar a 250 cm³ al día.

De nuestra experiencia consideramos que la duración depende sobre todo de la dosis de partida para cada paciente y de las repeticiones que haya que realizar. En cuanto a los resultados de los distintos protocolos, varían probablemente según el grado de sensibilización alérgica de los pacientes incluidos; los niveles altos de IgE específica indican una alta probabilidad de reacción positiva con la provocación¹⁸.

Aunque los resultados de los trabajos publicados son prometedores, todavía no existen pautas de desensibilización estandarizadas y se necesitan más estudios para determinar la eficacia de este tratamiento, los factores que pueden influir en sus resultados y la evolución clínica e inmunológica a largo plazo de los pacientes desensibilizados.

Bibliografía

1. Johansson SGO, Hounhane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy: an EAACI position statement from the EAACI task force. *Allergy*. 2001; 56: 813-24.
2. San Miguel MM, García-Figueroa B, Sanz-Laruga ML, Lasa EM. Concepto, epidemiología y fisiopatología de la alergia a los alimentos. En: Peláez A, Dávila JJ, editores. *Tratado de Alergología*. Madrid: Ergon; 2007. p. 789-806.
3. Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics*. 1987; 79: 683-8.

4. Moneret-Vautrin DA, Morisset M. Adult food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2005; 5: 80-5.
5. Crespo JF, Pascual C, Burks AN, Helm RM, Esteban MM. Frequency of food allergy in a pediatric population from Spain. *Pediatr Allergy Immunol.* 1995; 6: 39-43.
6. Host A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89(6 Suppl 1): 33-7.
7. Tariq SM, Mathews SM, Hakim EA, Arshad SH. Egg allergy in infancy predicts respiratory allergic disease by 4 years of age. *Pediatr Allergy Immunol.* 2000; 11: 162-7.
8. Graham DT, Wolf S, Wolf HG. Changes in tissue sensitivity associated with varying life situations and emotions: their relevance to allergy. *J Allergy.* 1950; 21: 478.
9. Martín-Muñoz F, Padial A, Lucas R. Hipersensibilidad a alimentos y dermatitis atópica. *Rev Esp Pediatr.* 2006; 62(1): 37-46.
10. Ibáñez-Sandín MDP, de la Hoz-Caballer MB, Escudero-Diez C, Cuesta Herranz J. Metodología diagnóstica en la alergia a los alimentos. En: Peláez A, Dávila IJ, editores. *Tratado de Alergología.* Madrid: Ergon; 2007. p. 939-63.
11. García-Ara MC, Boyano MT, Díaz-Pena JM, Martín-Muñoz F, Reche M, Esteban MM. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cow's milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 107: 185-90.
12. Ibáñez MD, Martínez M, Muñoz MC, Rosales MJ, Alonso E, Laso MT. Valoración de las pruebas diagnósticas en alergia a alimentos. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2000; 28: 189-92.
13. Sampson HA, Scanlon SM. Natural history of food hypersensitivity in children with atopic dermatitis. *J Pediatr.* 1989; 115: 23-7.
14. Wahn U, Von Mutius E. Childhood risk factors for atopy and the importance of early intervention. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 107: 567-74.
15. Meglio P, Bartone E, Plantamura M, Arabito E, Giampietro PG. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy.* 2004; 59: 980-7.
16. Bauer A, Ekanayake Mudiyansele S, Wigger-Alberti W, Elsner P. Oral rush desensitization to milk. *Allergy.* 1999; 54: 894-5.
17. L Zapatero, E Alonso, V Fuentes, MI Martínez. Oral Desensitization in Children With Cow's Milk Allergy. *JIAI.* 2008; 18(5): 389-96.
18. García-Ara MC, Boyano-Martínez MT, Díaz-Pena JM, Martín Muñoz MF, Martín M. Cow's milk specific immunoglobulin E levels as predictors of clinical reactivity in the follow-up of the cow's milk allergy infants. *Clin Exp Allergy.* 2004; 34: 866-70.

ALERGIA A LOS ALIMENTOS EN EL ADULTO

Beatriz Núñez Acevedo, Luis Fernando García Sifuentes

SUPERVISORA: Montserrat Fernández Rivas

Servicio de Alergia
Hospital Clínico San Carlos. Madrid

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia real de alergia a alimentos en la población es muy difícil de establecer. La prevalencia de reacciones adversas a alimentos referidas por los pacientes es mucho mayor que la confirmada con provocación oral: la obtenida mediante cuestionarios a los pacientes varía desde el 12,4% al 34,9%, sin embargo sólo se confirma alergia a alimentos entre el 1% y el 3-4% de la población general^{1,2,3}. Según los datos de *Alergológica 2005*, la frecuencia de alergia a alimentos en la población adulta que acude a las consultas de Alergología, se sitúa entre el 3,1% y el 8,7%; los alimentos más implicados son la fruta, los frutos secos, el marisco, el pescado y las legumbres⁴. El 70% de los adultos con alergia alimentaria tienen antecedentes de polinosis y presentan una fuerte asociación entre la sensibilización al polen y a los alimentos de origen vegetal, así como con otras manifestaciones de atopia, hiperreactividad bronquial y asma⁵.

CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS A ALIMENTOS

Existe confusión en la terminología empleada para definir las reacciones adversas a alimentos. En la figura 1 se presenta un esquema que incluye la clasificación de la American Academy of Allergy, Asthma and Immunology y del National Institute of Allergy and Infectious Diseases (AAAAI/NIAID)⁶ y de la European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), revisado por la World Allergy Organization (WAO)⁷, publicada en 2004.

La gran mayoría de las reacciones inmunológicas a alimentos son las mediadas por la inmunoglobulina E (IgE), que son, además, las mejor estudiadas y para las que existen las herramientas diagnósticas más adecuadas.

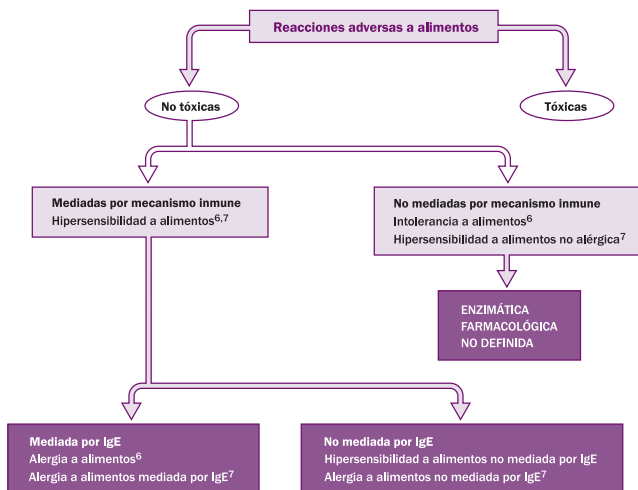


Figura 1. Clasificación y nomenclatura de las reacciones adversas a alimentos.

IgE, inmunoglobulina E

MECANISMOS DE SENSIBILIZACIÓN Y ALÉRGENOS ALIMENTARIOS

Existen dos tipos de alergia alimentaria⁸:

- Clase 1: se produce por alérgenos “completos”, que son aquellos capaces de inducir sensibilización primaria por vía oral y de desencadenar reacciones alérgicas tras la ingestión. Están constituidos en su mayoría por epítopos lineales, lo que hace a estos alérgenos estables, con resistencia al calor, al pH ácido y a la acción de enzimas proteolíticas, con lo que se absorben moléculas inmunocompetentes que pueden inducir tanto clínica local como reacciones sistémicas. Algunos ejemplos son la parvalbúmina del bacalao (Gad c 1), la tropomiosina de la gamba (Pen a 1) y las proteínas de transferencia de lípidos, presentes en alimentos de origen vegetal.
- Clase 2: se produce por alérgenos “incompletos”, que son aquellos capaces de desencadenar síntomas de alergia pero no de sensibilizar, es decir, producen clínica en individuos previamente sensibilizados por vía respiratoria a alérgenos homólogos presentes en inhalantes, por reconocimiento de epítopos similares. Están constituidos generalmente por epítopos de tipo conformacional, que se alteran con el calor y con las enzimas proteolíticas, por lo que sólo producen reacciones locales en la mucosa de contacto, tipo síndrome de alergia oral (SAO), pero no reacciones sistémicas. Un ejemplo de este tipo de sensibilización son los cuadros de reactividad cruzada producidos por panalérgenos como la profilina y los homólogos del alérgeno mayor del polen del abedul (Bet v 1).

CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas inducidas por mecanismos IgE suelen aparecer de forma precoz, generalmente en las primeras 2 horas tras la ingesta. En los adultos las más frecuentes son las

de tipo cutáneo (urticaria/angioedema) y el SAO, consistente en la aparición inmediata de eritema, prurito y/o angioedema de labios, lengua, paladar y garganta, seguidos habitualmente de una rápida resolución de los mismos en pocos minutos. Entre los alimentos más frecuentemente implicados destacan la fruta, los frutos secos y el marisco^{9,10}.

La alergia de tipo 2 es la más frecuente en adultos con la aparición de síndromes de reactividad cruzada en los que existe sensibilización primaria a un inhalante y secundaria a un alimento¹¹. Entre los principales destacan:

- Síndrome polen-frutas: consiste en una sensibilización primaria a un polen y una secundaria a frutas y hortalizas. El mejor estudiado es el síndrome abedul-alimentos vegetales en el centro y norte de Europa, en zonas ricas en abedules, donde los pacientes se sensibilizan primariamente al Bet v 1 y secundariamente presentan SAO por frutas y hortalizas que contienen alérgenos homólogos (proteínas PR-10). Un cuadro similar se produce en el área mediterránea en pacientes alérgicos al polen de gramíneas y sensibilizados a las profilinas.
- Síndrome látex-frutas: están implicadas las quitinasas de clase I que poseen el 70% de identidad con la heveína, el alérgeno mayor del látex. Existe un gran número de alimentos vegetales asociados, pero en la población española destacan el plátano, el kiwi, la castaña y el aguacate.
- Síndrome ave-huevo: aparece en pacientes que tienen un contacto habitual o esporádico con cualquier tipo de aves y desarrollan rinitis y asma por inhalación de proteínas aviares. Posteriormente desarrollan una reacción alérgica tras la ingesta de yema de huevo poco hecha y, excepcionalmente, de la carne de aves. El alérgeno implicado es la seroalbúmina del pollo, α -livetina o Gal d 5.
- Síndrome de alergia a ácaros y mariscos: se ha descrito en pacientes con clínica respiratoria de rinitis y/o asma por ácaros que presentan reacciones alérgicas tras la ingestión

de crustáceos, moluscos y cefalópodos. El principal alérgeno implicado es la tropomiosina.

Mención aparte merece la anafilaxia, o reacción sistémica de potencial riesgo vital, causada por un mecanismo mediado por IgE y que se produce por la liberación masiva de mediadores de basófilos y mastocitos. Globalmente se estima que una tercera parte de las anafilaxias se produce a causa de los alimentos, entre los que destacan el cacahuete, los frutos secos y el marisco. La sintomatología abarca manifestaciones cutáneas, digestivas, respiratorias y cardiovasculares. Puede ser de corte monofásico con una duración de hasta 2 horas tras el tratamiento inicial, bifásico con recidivas entre las 2 y las 72 horas posteriores, y prolongado con una duración de hasta 10 horas tras el tratamiento^{10,12}. Existen otros factores que pueden contribuir a la aparición de una reacción anafiláctica en pacientes sensibilizados a alimentos, como pueden ser el consumo de antiinflamatorios no esteroideos, el alcohol, las infecciones virales y el ejercicio en las 2 a las 4 horas siguientes a la ingesta¹². El mecanismo más aceptado que podría favorecer la aparición de reacciones sistémicas es el aumento de la permeabilidad intestinal. Las anafilaxias inducidas por ejercicio pueden ser dependientes de la ingesta de un alimento en concreto, como en el caso de la alergia a los cereales (ω 5 gliadina) o de cualquier alimento. Los alimentos también pueden producir reacciones alérgicas tras la exposición cutánea (por ejemplo, urticaria de contacto y dermatitis proteica de contacto) o respiratoria (rinoconjuntivitis/asma), generalmente en el medio laboral. En pacientes muy sensibilizados, estas exposiciones pueden llevar a una reacción sistémica (anafilaxia).

En las tabla I y II se resumen, respectivamente, las principales manifestaciones clínicas de la alergia alimentaria¹³ y las alergias alimentarias más frecuentes en los adultos.

Tabla I. Principales manifestaciones clínicas de la alergia a alimentos

| CLÍNICA | MECANISMO | DESCRIPCIÓN |
|--|---------------------------------------|---|
| Gastrointestinal | | |
| Síndrome de alergia oral | Mediado por IgE | Prurito leve, escozor y/o angioedema de labios, paladar, lengua u orofaringe; ocasional sensación de cuerpo extraño en garganta |
| "Anafilaxia" gastrointestinal | Mediado por IgE | Rápido inicio de náuseas, dolor abdominal, vómitos y/o diarrea. Excepcionalmente aislado. Generalmente asociada a afectación sistémica |
| Esofagitis eosinofílica | Mediado por IgE y/o mecanismo celular | Reflujo gastroesofágico o sensación nauseosa, disfagia, impactación de alimentos, dolor abdominal intermitente, trastornos de sueño, falta de respuesta a medicaciones antirreflujo |
| Gastroenteritis eosinofílica | Mediada por IgE y/o mecanismo celular | Dolor abdominal recurrente, irritabilidad, saciedad precoz, vómitos intermitentes, pérdida de peso |
| Enteropatía inducida por proteínas de alimento, enfermedad celiaca | Mecanismo celular | Esteatorrea o diarrea, distensión abdominal y flatulencia, pérdida de peso, úlceras orales, náuseas y vómitos. Se asocia a dermatitis herpetiforme |
| Cutánea | | |
| Urticaria y angioedema agudos | Mediado por IgE | Prurito, habones y/o edema |
| Dermatitis atópica | Mediado por IgE | Prurito intenso, erupción eczematosa en distribución característica |
| Dermatitis de contacto | Mecanismo celular | Prurito intenso, erupción eczematosa en la zona de contacto con el alimento |
| Respiratoria | | |
| Rinoconjuntivitis | Mediado por IgE | Picor periocular, lagrimeo, eritema conjuntival, congestión nasal, rinorrea y estornudos |
| Broncoespasmo | Mediado por IgE y mecanismo celular | Tos, disnea y sibilancias |

IgE, inmunoglobulina E.

Tabla II. Principales alergias alimentarias en el adulto

| ALIMENTO | PRINCIPALES ALÉRGENOS IMPLICADOS | CLÍNICA |
|--------------|---|---|
| Frutas | Homólogos de Bet v 1 LTP Profilinas Quitinasas | Síndrome de alergia oral Reacciones sistémicas |
| Frutos secos | Vicilinas, Leguminas 11S Albúminas 2S Profilinas LTP | Síndrome de alergia oral Urticaria, angiodema Rinoconjuntivitis y broncoespasmo Anafilaxia |
| Pescados | Parvalbúminas | Síndrome de alergia oral Urticaria, angiodema Respiatorio (rinoconjuntivitis, asma) Anafilaxia |
| Mariscos | Tropomiosinas | Anafilaxia, urticaria, rinoconjuntivitis y broncoespasmo. Dermatitis de contacto Asma ocupacional |
| Legumbres | Vicilinas y leguminas Albúminas | Cutánea (60%), digestiva (20%) Rinoconjuntivitis y asma (vía inhalatoria) Anafilaxia |
| Cereales | Inhibidores de α amilasa Albúminas 2S Prolaminas | Asma de panadero Anafilaxia por ejercicio |

Bet v 1, alérgeno mayor del polen del abedul; LTP, proteínas de transferencia de lípidos.

DIAGNÓSTICO

El abordaje diagnóstico de la alergia a alimentos comprende tres pasos^{12,14}:

- Identificar el alimento implicado y determinar si existe un mecanismo inmune subyacente, para lo cual disponemos de la historia clínica, que debe intentar identificar los alimentos implicados. Debe incluir una rigurosa descripción de la sintomatología y la relación temporal entre la ingesta del alimento y la aparición de la clínica, lo que resulta de gran importancia.

- Demostrar la presencia de IgE específica frente al alimento implicado (y excepcionalmente otro mecanismo inmunológico diferente). Para ello disponemos del *prick test*, y de la determinación de la IgE específica sérica. Estas herramientas siguen siendo fundamentales en el diagnóstico, aunque su rentabilidad depende de muchos factores:
 - Dependientes del extracto: la falta de estandarización y la calidad del extracto, que influyen en su sensibilidad.
 - Dependientes del alimento implicado: la estabilidad del mismo y la existencia de reactividad cruzada. La baja estabilidad del alérgeno reduce la sensibilidad, por lo que es muy útil la realización del *prick-prick* con el alimento fresco. Además la realización de diagnóstico por componentes aumenta también la sensibilidad. Por otra parte, la existencia de reactividad cruzada con otros alimentos e inhalantes confiere a la prueba una baja especificidad, por lo que muchas veces se necesita la provocación oral.
 - Dependientes del paciente: la edad y enfermedades concomitantes (dermatitis atópica).
- Demostrar que la sensibilización hallada es la responsable de la clínica del paciente. Para ello disponemos de la provocación oral, de la que existen tres tipos:
 - Provocación oral doble ciego controlada con placebo (PODCCP). Es el *gold standard* y la única aceptada en investigación. Está indicada en síntomas crónicos, en síntomas subjetivos y para estudios de niveles umbrales de respuesta a alimentos.
 - Provocación oral simple ciego controlada con placebo. Es útil en la práctica diaria cuando el paciente relata síntomas subjetivos tras la ingesta. Dado que se pierde la objetividad del facultativo, se recomienda utilizar la PODCCP.
 - Provocación oral abierta. Es muy útil y la más frecuente en la práctica clínica en adultos que relatan síntomas objetivos relacionados con la ingesta. Debe realizarse también tras una PODCCP negativa.

En la figura 2 se representa un algoritmo para el diagnóstico de la alergia alimentaria.

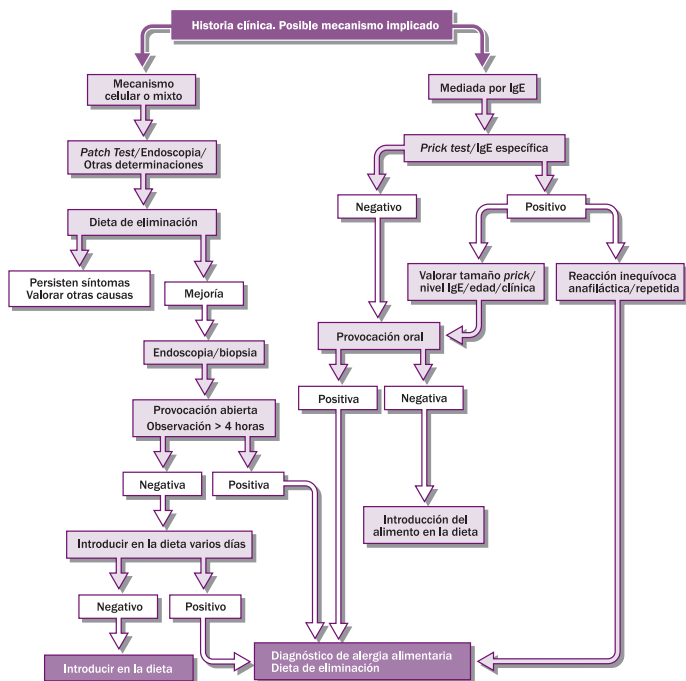


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de la alergia alimentaria.

TRATAMIENTO

Evitación alérgica

La completa evitación de los alérgenos responsables (prevención secundaria) constituye el primer paso en el tratamiento de

la alergia alimentaria. No debe limitarse a la prohibición de su ingesta, sino que también debe tenerse cuidado con el contacto cutáneo o con la inhalación de partículas alimentarias. El paciente deberá tener conocimiento de la composición de los alimentos a los que está sensibilizado a través del etiquetado de los mismos y recibir información por parte del médico sobre los fenómenos de reactividad cruzada existentes¹⁵.

El impacto de la evitación de los alérgenos en la calidad de vida del paciente se manifiesta en una vigilancia constante y en forma de estrés por parte del mismo y de su entorno familiar. Esto puede repercutir en la escolaridad y en el ámbito laboral (disminución de posibilidades a la hora de obtener un puesto de trabajo y posible absentismo laboral), con las consecuencias económicas que de ello se derivan, lo que puede generar ansiedad en el paciente y en sus familiares.

Tratamiento de rescate

Ante una transgresión alimentaria, el tratamiento de rescate debe instaurarse con antihistamínicos, corticoides y agentes β -miméticos inhalados si existiese broncoespasmo.

En caso de reacciones anafilácticas, en primer lugar debe administrarse adrenalina en autoinyector. La administración en adultos (adrenalina 1/1.000) debe hacerse en la cara lateral del muslo y a una dosis inicial de 0,3 mg equivalente a 0,3 ml de la presentación comercial (Altellus®)¹⁵.

Inducción de tolerancia

Actualmente los esfuerzos se centran en lograr la tolerancia alimentaria a través de la inmunoterapia y de la desensibilización oral. Se desconoce el mecanismo implicado en la desensibilización oral con alimentos, pero estudios recientes sugieren que las células T CD4+ activadas podrían inducir una respuesta inmune tolerógena a través de la producción de la interleucina 10. Aún

existen pocos estudios sobre la real eficacia de la inmunoterapia con alimentos y la desensibilización oral se ha logrado con éxito para alimentos como la leche y el huevo en pacientes pediátricos.

Otros tratamientos

Otros tratamientos que pudieran tener un potencial inmunomodulador son los anticuerpos anti-IgE, los probióticos y las hierbas medicinales chinas con propiedades antiinflamatorias y anti-alérgicas.¹⁵ Entre las perspectivas de futuro están el uso de alimentos hipoalergénicos en los que se ha alterado la estructura de sus epítomos a través de métodos genéticos, físicos (térmicos) o químicos (hidrólisis enzimática)¹⁵.

Bibliografía

1. San Miguel MM, García Figueroa B, Sanz-Larruga ML, Lasa EM. Concepto, epidemiología y fisiopatología de la alergia a alimentos. En: Peláez A, Dávila IJ, editores. Tratado de Alergología (Vol. II). 1.ª ed. Madrid: Ergon; 2007. p. 789-806.
2. Rona R, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, Madsen C, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120(3): 638-46.
3. Zuidmeer L, Goldhahn K, Rona R, Gislason D, Madsen C, Summers C, et al. The prevalence of plant food allergies: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121(5): 1210-8.
4. Fernández-Rivas M. Alergia a los alimentos. En: SEAIC. Alergológica 2005. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005. 1.ª ed. Madrid: Luzán 5, S.A. de Ediciones; 2006. p. 229-50.
5. Schäfer T, Böhler E, Ruhdofer S, Weigl L, Wessner D, Heinrich J, et al. Epidemiology of food allergy/food intolerance in adults: associations with other manifestations of atopy. *Allergy.* 2001; 56(12): 1172-9.

6. American Academy of Allergy and Immunology/NIAID. Adverse reactions to foods. Washington: Anderson JA, Sogn DD editors. NIH Publication 84-2442; 1984. p. 1-6.
7. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedman P, Lanier B, Lockey R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the nomenclature review committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113(5): 832-6.
8. Breiteneder H, Ebner C. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 106(1 Pt 1): 27-36.
9. Sampson HA. Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 103(5 Pt 1): 717-28.
10. Alonso E, Fernández-Moya L, Laffond L, Ojeda-Fernández P. Manifestaciones clínicas de la alergia a los alimentos mediada por IgE. En: Peláez A, Dávila IJ, editores. *Tratado de Alergología (Vol. II)*. 1.ª ed. Madrid: Ergon; 2007. p. 832-55.
11. Blanco C, Almeida L, Castillo-Sainz R, Sánchez-Monge R, Fernández-Rivas M. Síndromes de reactividad cruzada en la alergia a los alimentos. En: Peláez A, Dávila IJ, editores. *Tratado de Alergología (Vol. II)*. 1.ª ed. Madrid: Ergon; 2007. p. 916-38.
12. Fernández-Rivas M, Ballmer-Weber B. Food allergy: diagnosis and management. En: Mills ENC, Wichers H, Hoffmann-Sommergruber K, editores. *Managing allergens in food*. Cambridge, Reino Unido: Woodhead Publishing Limited; 2007. p. 3-28.
13. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113(5): 805-19.
14. Ibáñez-Sandín M, De la Hoz-Caballer MB, Escudero-Díez C, Cuesta-Herranz J. Metodología diagnóstica en la alergia a los alimentos. En: Peláez A, Dávila IJ, editores. *Tratado de Alergología (Vol. II)*. 1.ª ed. Madrid: Ergon; 2007. p. 939-63.
15. Martorell A, Martín-Muñoz MF, Porcel S, Dalmau J, Martín M. Prevención y tratamiento de la alergia a los alimentos. En: Peláez A, Dávila IJ, editores. *Tratado de Alergología (Vol. II)*. 1.ª ed. Madrid: Ergon; 2007. p. 965-99.

PARÁSITOS Y ALERGIA

María A. Ortega Camarero, M.^a Robledo Ávila Castellano

SUPERVISORA: Teresa González-Quevedo Tejerina

Servicio de Alergología

Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla

INTRODUCCIÓN

Para abordar el tema de la posible interrelación entre estos dos conceptos es preciso detenerse en el significado de ambos términos:

- **Parásito:** organismo que vive dentro de otro, denominado "huésped", del que depende nutricionalmente y al cual suele causar algún tipo de daño.

El sistema inmune del huésped parece tolerar la infestación crónica por el parásito a través de una inmunosupresión selectiva. Los parásitos intestinales más prevalentes en los seres humanos son los geohelminths, que en áreas rurales afectan hasta a un tercio de la población¹. Es de destacar que se ha detectado que ciertos parásitos podrían proteger contra la autoinmunidad y contra la alergia (aunque existen otros que podrían ser favorecedores).

- **Alergia:** hipersensibilidad que, tradicionalmente, está mediada por la inmunoglobulina E (IgE). El término "alergia", que Von Pirquet lo concibió incluso para la inmunidad protectora²,

abarca todas las reacciones de hipersensibilidad y sus interrelaciones. La alergia está condicionada por tres factores:

- Genéticos³: hay factores que actúan desde el útero y conducen a la diátesis alérgica.
- Sistema inmune: quimocinas y receptores, y citocinas inflamatorias⁴.
- Factores ambientales^{5,6}: su incidencia es variable en función de si la alergia se desarrolla en áreas rurales o urbanas.

Asimismo, hay que tener presentes dos ideas sobre la alergia. La primera es la que plantea Strachan⁷ en su teoría de la higiene, según la cual durante la infancia las infecciones protegen de enfermedades alérgicas, como dermatitis atópica, rinitis y asma. En segundo lugar, el *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) ha mostrado importantes diferencias en la prevalencia de los síntomas de la enfermedad alérgica entre los países en desarrollo y los más industrializados⁸.

ALERGIA E INFECCIONES PARASITARIAS

La alergia y las enfermedades parasitarias presentan ciertas similitudes que han hecho que se estimule su estudio:

- Hipersensibilidad mediada por IgE.
- Eosinofilia.
- Mastocitosis tisular.
- Hipersecreción de moco.
- Secreción de citocinas, predominantemente de células Th2 (interleucina [IL] 4, IL-5, IL-13).

[En la figura 1 se esquematiza la teoría del balance Th1-Th2⁹].

De lo observado en distintas parasitosis y con distintos parásitos se concluye que merece la pena investigar los mecanismos inmunológicos subyacentes inducidos por cada parásito (especial-

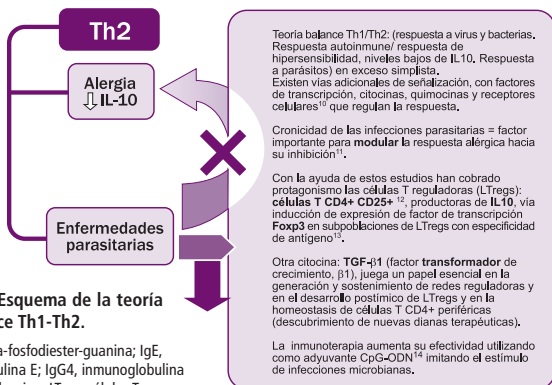


Figura 1. Esquema de la teoría del balance Th1-Th2.

CpG, citosina-fosfodiéster-guanina; IgE, inmunoglobulina E; IgG4, inmunoglobulina G 4; IL, interleucina; LTreg, células T reguladoras naturales; TGF-β, factor transformador de crecimiento β.

mente para asegurar su supervivencia en el huésped), lo que podría sentar las bases para nuevas terapias inmunológicas (fig. 2).

Los hallazgos en inmunoterapia con alérgenos y el estudio del potencial de oligodeoxinucleótidos-CpG (infecciones microbianas), como adyuvantes para la inmunización con antígenos, revela a los marcadores CD4/CD25 como dianas de la inmunomodulación¹⁵.

Las células T reguladoras naturales (LTreg) son células CD4+CD25+ generadas en el timo y que controlan la respuesta inmune mediante el contacto célula a célula. Constitutivamente, expresan el receptor de alta afinidad (IL-2R) para la interleucina 2 (IL-2) y un marcador exclusivo, Foxp3 (cuyo gen está ubicado en el cromosoma X), regulador del desarrollo y de la función de las

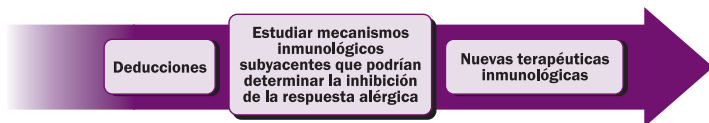


Figura 2. Conclusiones a las que se llega tras observar las enfermedades parasitarias.

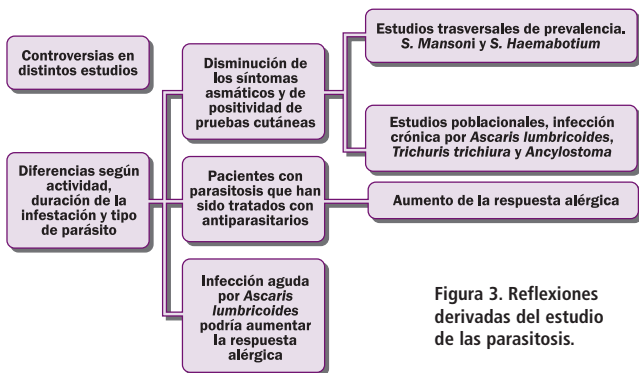


Figura 3. Reflexiones derivadas del estudio de las parasitosis.

LTreg (aproximadamente el 10% de las células T). Estos estudios abren reflexiones sobre los posibles efectos de las terapéuticas actuales en inmunoterapia con alérgenos y sobre el empleo de ciertos tratamientos antiparasitarios y terapias de futuro (fig. 3).

La observación de las interrelaciones entre los parásitos y el huésped ha hecho posible un importante avance en la investigación sobre las claves de la regulación de la respuesta inmune y sobre la apoptosis en humanos¹⁶⁻²⁰ y ha incrementado el interés en Alergología sobre ciertos parásitos como patógenos.

Uno de ellos es *Ascaris lumbricoides*, del que se estima que entre 1.000 y 1.500 millones de personas están infectadas. En algunos estudios²¹ se ha relacionado la infección por este parásito con el riesgo de aumento de sibilancias, asma y alergia. En niños menores de 1 año, la fase pulmonar del ciclo vital del parásito induce una respuesta Th2 mediada, lo que genera hiperreactividad bronquial, sibilancias y otros síntomas respiratorios.

En estadio larvario 3 (L3, fase pulmonar), la tropomiosina, un pánalérgeno que presenta del 90% al 98% de identidad con la tropomiosina de otros invertebrados (como gambas y otros crustáceos, moluscos, ácaros y cucarachas), tiene un alto nivel de expresión, lo que resulta importante para la generación de reactividad cruzada.

En etapas posteriores, cuando el niño se expone a estos alérgenos, se podría producir una reacción de tipo Th2 al reconocer la tropomiosina. Son necesarios estudios de cohortes desde el nacimiento hasta la edad escolar que revelen la importancia de la infección previa por *Ascaris* y el posible efecto del tratamiento con antiparasitarios.

La tropomiosina también se ha identificado como proteína alergénica de interés en *Anisakis simplex* (de la familia *Anisakidae*, orden *Ascaridida*), parásito del pescado marino que tiene al ser humano como huésped accidental. Fue descrito por Rudolphi en 1809 y ha cobrado gran relevancia desde la década de los años noventa. El primer caso de infestación por *Anisakis* fue descrito en 1876 por Leuckart en un niño groenlandés. Tras la previa descripción de alergia a *Anisakis*, incluso con larvas de gusano muertas (Kasuya, 1990), el primer caso de anafilaxia grave por este parásito registrado en España^{22,23} tuvo lugar en Vitoria y fue producido por la ingesta de pescado poco cocinado o crudo.

Se han descrito dos tipos de patologías:

- Anisakiasis (o anisakidosis). Parasitación por la larva viva. Dependiendo de la zona a la que afecte, se distinguen las siguientes formas:
 - Luminal: producida por larvas en la mucosa digestiva, que mueren en pocas semanas.
 - Gástrica (intestinal): las larvas llegan a la submucosa por la acción de peptidasas uno de sus síntomas característicos es la epigastralgia.
 - Subaguda o crónica: las larvas atraviesan la pared gástrica y pueden dar lugar a cuadros pseudoobstructivos, fiebre, alteración del hábito intestinal y dolor abdominal.
 - Formas extraintestinales y extradigestivas: producidas por larvas identificadas en el hígado o en el bazo, en el pulmón o en las articulaciones.
- Alergia a *Anisakis*. Los síntomas dominantes son urticaria, angioedema o anafilaxia entre las 6 y las 48 horas siguientes

a la ingestión de pescado poco cocinado. Se producen dos tipos de reacciones por *Anisakis* dependientes de la IgE:

- Reacción anafiláctica: se puede producir también con pescado cocinado, ya que es inducida por antígenos termoestables.
- Anisakiasis gastroalérgica: parasitismo digestivo agudo, acompañado de síntomas alérgicos, producido tras la ingesta de pescado crudo o poco cocinado.

Ciclo biológico del *Anisakis*: el ser humano es un huésped accidental al ingerir peces marinos, cefalópodos y crustáceos que contienen este parásito en tercer estadio larvario²³.

Alérgenos de *Anisakis*: tres grupos de antígenos (Ags) presentes:

- Ags somáticos (Ani s 2). Paramiosina. Con reactividad cruzada a Ags de otros ascáridos. Sólo funcionales una vez muerta la larva.
- Ags de superficie (Ani s 3). Tropomiosina. Termoestable. Resistente a la pepsina.
- Ags de excreción-secreción (Ani s 1): idóneo para confirmar diagnóstico de alergia al parásito. Responsables de la penetración en mucosa gástrica.

Diagnóstico de enfermedad por *Anisakis*²⁴⁻²⁷:

- Anamnesis: ingesta en las 12-48 horas previas de pescado crudo o poco cocinado y clínica asociada (dolor abdominal agudo, vómitos y diarrea, o signos de anafilaxia, urticaria o angioedema).
- Estudio complementario inicial (dependiendo del cuadro clínico): radiología simple, técnicas endoscópicas o ecografía.
- Estudio anatomopatológico en casos de obtención de muestras vía endoscópica.

- Estudio inmunológico: pruebas cutáneas (*prick*) con extracto comercial de *Anisakis* y con pescado ingerido, IgE sérica total y específica frente a *Anisakis* 1 y a pescado ingerido, Western-Blot para revelado de respuesta de IgE específica o *microarrays* (diagnóstico molecular por componentes). Prueba oral de provocación con larvas no infectivas; pudiera estar indicada en pacientes que lleven años de dieta exenta en pescado.

Tratamiento: básicamente consiste en un tratamiento sintomático de los síntomas producidos, salvo en el caso de anisakiasis gástrica en el que, además de éste, es necesaria la eliminación del parásito mediante endoscopia.

Prevención: *Primaria*: medidas en preparación industrial del pescado. *Secundaria*: retirada de pescado marino y salmón (permanentemente en casos de anafilaxia), reintroducción tras tres meses (iniciar con pescado congelado a -20°C durante 72 horas y sometido a evisceración precoz en ultramar).

Las reacciones de hipersensibilidad podrían ser más prevalentes en la actualidad que la infección activa y podrían asociarse con preparaciones alimentarias que en el pasado se consideraban seguras. Podrían surgir reacciones anafilácticas verdaderas hacia alérgenos de larvas muertas tras la exposición ya sea a través de la ingesta alimentaria, o por vía aérea o cutánea de contacto²³.

Estos hallazgos han hecho surgir un creciente interés por el estudio de la respuesta inmunológica, tanto natural como adaptativa frente a *Anisakis*. La caracterización molecular de los alérgenos de *Anisakis* y el aislamiento de su ácido desoxirribonucleico complementario (ADNc) codificante han abierto el campo hacia el estudio de mejores herramientas de diagnóstico que discriminen entre infección activa o reactividad cruzada por sensibilización previa a otras proteínas y enzimas, en otros organismos vivos, como los ácaros domésticos²⁸, y posibles repercusiones de la inmunoterapia con alérgenos.

Bibliografía

1. Ponte EV, Rizzo JA, Cruz AA. Interrelationship among asthma, atopy, and helminth infections. *J Bras Pneumol.* 2007; 33(3): 335-42.
2. Kay AB. Overview of "Allergy and allergic diseases: with a view to the future". *Br Med Bull.* 2000; 56(4): 843-64.
3. Feijen M, Gerritsen J, Postma DS. Genetics of allergic disease. *Br Med Bull.* 2000; 56(4): 894-907.
4. Robinson DS. Th2 cytokines in allergic disease. *Br Med Bull.* 2000; 56(4): 956-68.
5. Cooper PJ, Barreto ML, Rodrigues LC. Human allergy and geohelminth infections: a review of the literature and proposed conceptual model to guide the investigation of possible causal associations. *Br Med Bull.* 2006; 79-80: 203-18.
6. Ring J, Krämer U, Schäfer T, Abeck D, Vieluf D, Behrendt H. Environmental Risk Factors for Respiratory and Skin Atopy: Result from Epidemiological Studies in Former East and West Germany. *Int Arch Allergy Immunol.* 1999; 118(2-4): 403-7.
7. Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. *Br Med Bull.* 1989; 299: 1259-60.
8. Williams H, Stewart A, von Mutius E, Cookson W, Anderson HR. Is eczema really on the increase worldwide? *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121(4): 947-54.
9. van Oosterhout AJM, Bloksma N. Regulatory T-lymphocytes in asthma. *Eur Respir J.* 2005; 26(5): 918-32.
10. Akdis M, Verhagen J, Taylor A, Karamloo F, Karagiannidis C, Akdis CA, et al. Immune responses in Healthy and Allergic individuals Are Characterized by a Fine Balance between Allergen-specific T regulatory 1 and T Helper 2 cells. *J Exp Med.* 2004; 199(11): 1567-75.
11. Cooper PJ, Chico ME, Rodrigues LC, Ordonez M, Strachan D, Nutman TB, et al. Reduced risk of atopy among school-age children infected with geohelminth parasites in a rural area of the tropics. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111(5): 995-1000.
12. Fontenot JD, Rudensky AY. A well adapted regulatory contrivance: regulatory T-cell development and the forkhead family transcription factor Foxp3. *Nat Immunol.* 2005; 6(4): 331-7.
13. Couper KN, Blount DG, Souza JB, Suffia I, Belkaid Y, Riley EM. Incomplete Depletion and Rapid Regeneration of Foxp3 Regulatory T cells Following Anti-CD25 treatment in Malaria-Infected Mice. *J Immunol.* 2007; 178(7): 4136-46.
14. Zimmerman S, Dalpke A, Heeg K. CpG oligonucleotides as adjuvant in therapeutic vaccines against parasitic infections. *Int J Med Microbiol.* 2008; 298(1-2): 39-44.
15. Chen W, Jin W, Hardegen N, Lei KJ, Li L, Marinos N, et al. Conversion of peripheral CD4+CD25- naïve T cells to CD4+CD25+ regulatory T cells by TGF-, induction of transcription factor Foxp3. *J Exp Med.* 2003; 198(12): 1875-86.

16. Pit DS, Polderman AM, Schulz-Key H, Soboslay P. Prenatal immune priming with helminth infections: parasite-specific cellular reactivity and Th1-Th2 cytokine responses in neonates. *Allergy*, 2000; 55(8): 732-9.
17. Flohr C, Tuyen LN, Lewis S, Quinnell R, Minh TT, Britton J, et al. Poor sanitation and helminth infection protect against skin sensitization in vietnamese children: A cross-sectional study. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118(6): 1305-11.
18. van den Biggelaar AHJ, Lopuhea C, van Ree R, et al. The prevalence of Parasite infestation and House Dust Mite Sensitization in Gabonese school children. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 126: 231-8.
19. Watanabe N, Miura K, Fukuda Y. Chymase Inhibitor Ameliorates Eosinophilia in Mice Infected with *Nippostrongylus brasiliensis*. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002; 128: 235-9.
20. Min DY, Lee YA, Ryu JS, Ahn MH, Chung YB, Shin MH, et al. Caspase-3-mediated Apoptosis of Human Eosinophils by the Tissue-Invading Helminth *Paragonimus westermani*. *Int Arch Allergy Immunol*. 2004; 133: 357-64.
21. Santos AB, Rocha GM, Oliver C, Ferriani VP, Lima RC, Arruda LK, et al. Cross-reactive IgE antibody responses to tropomyosins from *Ascaris lumbricoides* and cockroach. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121(4): 1040-6.
22. Audicana MT, Fernández de Corres L, Muñoz D, Fernández E, Navarro JA, del Pozo MD. Recurrent anaphylaxis caused by *Anisakis simplex* parasitizing fish. *J Allergy Clin Immunol*. 1995; 96: 558-60.
23. Audicana MT, Kennedy MW. *Anisakis simplex*: from obscure infectious worm to inducer of immune hypersensitivity. *Clin Microbiol Rev*. 2008; 21(2): 360-79.
24. Daschner A, Alonso-Gómez A, Cabañas R, Suárez de Parga JM, López-Serrano MC. Gastroallergic anisakiasis: Borderline between food allergy and parasitic disease. Clinical and allergologic evaluation of 20 patients with confirmed acute parasitism by *Anisakis simplex*. *J Allergy Immunol*. 2000; 105(1): 176-181.
25. Gago L, García-Iglesias E, Fernández Nuevo JL, et al. Métodos para la detección e inactivación de *Anisakis simplex* y patologías que produce: Informe de Vigilancia Tecnológica para ADEPESCA. FEDER. Círculo de Innovación en Biotecnología; Madrid, 2002.
26. Domínguez Ortega J, Martínez-Cócera C. Guía de actuación en patología producida por *Anisakis*. *Alergol Inmunol Clin*. 2000; 15: 267-72.
27. García M, Moneo I, Audicana MT, Del Pozo MD et al. The use of immunoblotting as a diagnostic tool in *Anisakis simplex* allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1997; 99(4): 497-501.
28. Ayuso R, Reese G, Leong-Kee S, Plante M, Lehrer SB. Molecular basis of arthropod cross reactivity: IgE-binding cross-reactive epitopes of shrimp, house dust mite and cockroach tropomyosins. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002; 129(1): 38-48.

ALERGIA AL LÁTEX

Paula Sánchez López, Eva Marchán Martín

SUPERVISOR: Carlos Senent Sánchez

Servicio de Alergología
Hospital Virgen del Valle. Toledo

INTRODUCCIÓN

El látex o goma natural, cuya fórmula es cis-1,4-poli-isopreno, es un producto vegetal procesado con múltiples aplicaciones en nuestros días¹. El 99% del látex natural se obtiene de la savia del árbol del caucho (*Hevea brasiliensis* [Hevb]). Es una emulsión acuosa coloidal, de aspecto lechoso, obtenida del citoplasma de células altamente especializadas, llamadas "lactíferas"².

Tras su recolección, es procesado mediante diferentes modificaciones, como la coagulación, la vulcanización, el moldeado y la adición de otras sustancias para dotar al producto final de las características fisicoquímicas y mecánicas deseadas. Los productos añadidos para la vulcanización del látex son los responsables de las reacciones de hipersensibilidad retardada.

Se han identificado una serie de poblaciones de riesgo, a las cuales pertenecen la mayor parte de los afectados. Entre los adultos, los más afectados son el personal sanitario y el de la industria del caucho, así como otros trabajadores que utilizan guantes, y pacientes operados repetidamente y en hemodiálisis.

En la edad pediátrica, los grupos de riesgo están constituidos por pacientes con espina bífida, con anomalías urogenitales y multio-perados, y atópicos.

ALÉRGENOS

En la actualidad se han identificado 13 alérgenos del látex, cuya denominación corresponde al Comité de Nomenclatura de Alérgenos de la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas (tabla I)^{3,4}:

Tabla I. Alérgenos del látex y reactividad cruzada

| Alérgenos | Identificación | KDa | Alergenicidad | Reactividad cruzada-homólogos |
|-----------|-----------------------------|---------|---------------------------|---|
| Hevb 1 | REF | 14,6/58 | Mayor en pacientes con EB | Papaya |
| Hevb 2 | β-1-3-glucanasa | 34-36 | Menor | Otras glucanasas |
| Hevb 3 | Homólogo al REF | 24-27 | Mayor en pacientes con EB | |
| Hevb 4 | Proteína microhélice | 50-57 | Menor | |
| Hevb 5 | Proteína ácida | 16 | Mayor | Proteína ácida del kiwi |
| Hevb 6 | Preheveína/heveína | 20/4,7 | Mayor | CBP 20 y PRP 4A (tabaco) Winl. Win 2 (<i>Solanaceae</i>) Quitinasa de clase I |
| Hevb 7 | Homóloga a la patatina | 43 | Menor | Patatina (<i>Solanaceae</i>) |
| Hevb 8 | Profilina | 14 | Menor | Panalérgeno de polen y alimentos |
| Hevb 9 | Enolasa | 51 | Menor | Enolasas de mohos |
| Hevb 10 | SO-dismutasa | 26 | Menor | SO-dismutasas mohos |
| Hevb 11 | Quitinasa de clase I | 33 | Menor | Quitinasa de clase I |
| Hevb 12 | LTP | 9 | Menor | LTP en alimentos |
| Hevb 13 | Proteína de nódulo primario | 42,9 | | |

EB, espina bífida; LTP, proteína de transferencia de lípidos; REF, factor de elongación del caucho; SO, superóxido;

- Hevb 1: factor de elongación del caucho (REF). Primer alérgeno en identificarse. Confiere las características de resistencia, flexibilidad y duración a los artículos elaborados con este material. Es mayoritaria en los pacientes con espina bífida (EB) y minoritario en los trabajadores sanitarios y otros sin EB. Presenta baja solubilidad en agua.
- Hevb 2: β -1,3-glucanasa. Este alérgeno se encuentra clasificado dentro de la familia de proteínas relacionadas con la patogénesis de clase 2 (PR-2) o defensa de las plantas. Aunque es un alérgeno relevante, su presencia es minoritaria.
- Hevb 3: homólogo parcial del Hev b 1, también mayoritario en pacientes con EB.
- Hevb 4: proteína con microhélice. Es un alérgeno minoritario, aunque relevante. Su prevalencia es del 39% entre los trabajadores sanitarios.
- Hevb 5: proteína ácida. Reconocida por el 92% de los trabajadores sanitarios y por el 56% de los pacientes con EB. Es uno de los alérgenos más importantes del látex y, por tanto, es indispensable tenerlo en cuenta en el diagnóstico y tratamiento.
- Hevb 6: proheveína (6.01), alérgeno mayoritario en los trabajadores sanitarios, y heveína (6.02), el alérgeno del látex más importante implicado en el síndrome de alergia a látex-fruta.
- Hevb 7: proteína homóloga a la patatina. Es un alérgeno minoritario pero relevante, ya que es reconocido por el 23-45% de los trabajadores sanitarios.
- Hevb 8: profilina del látex. Se trata de un panalérgeno y es posible que algunos pacientes sensibilizados a profilinas de pólenes muestren resultados positivos sin transcendencia clínica.
- Hevb 9: enolasa. Presenta homología parcial con las enolasas de hongos como *Cladosporium* y *Alternaria*. Su relevancia clínica es dudosa.
- Hevb 10: superóxido-dismutasa. Presenta homología parcial con una dismutasa de *Aspergillus*. Su relevancia clínica es dudosa.

- Hevb 11: quitinasa de clase I. Proteína de defensa incluida en el grupo PR-3 e identificada como el alérgeno responsable del síndrome de alergia a látex-fruta.
- Hevb 12: proteína de transferencia de lípidos. Es un panalérgeno entre los alimentos de origen vegetal, especialmente importante en el área mediterránea.
- Hevb 13: proteína precoz específica de nódulo. Este alérgeno natural muy purificado es reconocido por el 17-27% de los trabajadores sanitarios.

CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas son muy variadas y dependen de la puerta de entrada (cutánea, mucosa, parenteral, inhalatoria), de la cantidad del alérgeno y de factores individuales. Pueden aparecer de forma inmediata u horas después de la exposición y presentarse de forma local o generalizada.

- Manifestaciones cutáneas: incluyen urticaria de contacto, dermatitis, prurito, eritema, exantema y angioedema. La urticaria de contacto es la manifestación más frecuente, está mediada por la inmunoglobulina E (IgE) y suele preceder a manifestaciones sistémicas especialmente en pacientes atópicos.

La dermatitis relacionada con el látex, cuya lesión más común es el eritema pruriginoso acompañado o no de lesiones exudativas, descamación y liquenificación, se puede manifestar como:

- Dermatitis irritativa: secundaria al uso de guantes; es la manifestación cutánea no mediada por mecanismo inmunológico más frecuente.
- Dermatitis proteica: cursa como una combinación de una alergia inmediata (tipo I) y una alergia tardía (tipo IV). Se caracteriza por su cronicidad con episodios de agudización tras el contacto.

- Dermatitis de contacto: producida por aditivos, aceleradores y antioxidantes a través de un mecanismo inmunológico (reacción de hipersensibilidad tipo IV). Las lesiones aparecen de 12 a 96 horas después del contacto⁵.
- Manifestaciones respiratorias: rinitis, asma y bronquitis eosinofílica.
- Manifestaciones sistémicas: se caracterizan por la aparición concomitante de varios síntomas, entre los que se incluyen el prurito, la urticaria, la rinoconjuntivitis, el angioedema, la dificultad respiratoria y la hipotensión. Suponen hasta el 10% de las anafilaxias intraoperatorias. Pueden aparecer tras manipulaciones ginecológicas o introducción de sondas, durante actividades lúdicas o con el uso de preservativos⁶.
- Otras manifestaciones: alergia alimentaria por reactividad cruzada con frutas⁷. Las que lo causan con más frecuencia son el aguacate, la castaña, el kiwi, el plátano, la papa-ya, el higo, la nuez y las frutas rosáceas. Los síntomas abarcan desde el síndrome de alergia oral hasta la anafilaxia sistémica.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico debe fundamentarse en (fig. 1)¹:

- Historia clínica. El primer paso y el más importante para llegar al diagnóstico de alergia al látex es obtener una historia clínica adecuada. En principio, el dato más importante es la pertenencia a uno de los grupos de riesgo. Son característicos los síntomas inmediatos tras la exposición. Se considera una historia clínica sugestiva cualquier reacción inmediata compatible con una hipersensibilidad de tipo I en relación con la exposición a los productos con látex⁸. El síntoma con mayor valor predictivo positivo es la urticaria de contacto. También hay que considerar sugestivos los ante-

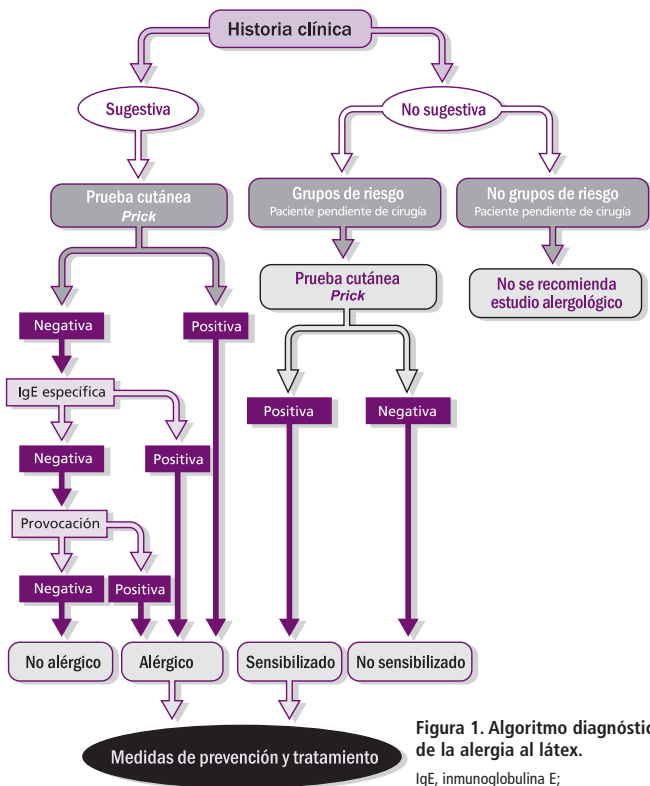


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la alergia al látex.

IgE, inmunoglobulina E;

cedentes de: anafilaxia intraoperatoria, o la que se produce en el transcurso de exploraciones con guantes o sondas de látex; reacciones alérgicas de causa desconocida; y reacciones adversas inmediatas en relación con la ingestión de determinados alimentos (por ejemplo, plátanos, castañas, aguacates, kiwis).

- Pruebas cutáneas. A pesar de que los alérgenos no están completamente caracterizados, se considera que las prue-

bas cutáneas con látex o con extractos de sus productos son un método diagnóstico rápido, seguro y que ofrecen una sensibilidad y especificidad cercanas al 100%. Por todo ello, la prueba cutánea es de elección para el diagnóstico⁹. Se han descrito casos de reacciones alérgicas generalizadas en relación con estas pruebas diagnósticas¹⁰.

- Pruebas de laboratorio. La determinación de la IgE específica frente al látex ofrece una sensibilidad diagnóstica inferior a la prueba cutánea, ya que su especificidad diagnóstica es variable, y es un método más caro y más lento, por lo que su uso se limita a los casos de discordancia entre la historia clínica y la prueba cutánea. También se puede utilizar cuando no se dispone de prueba cutánea con látex o cuando está contraindicada.
- Pruebas de provocación específica con látex. Es la prueba definitiva para el diagnóstico, aunque no está exenta de riesgo y no existe un método estandarizado aceptado internacionalmente. Está indicada en caso de discordancia entre la historia clínica y los métodos complementarios o si se observa una prueba cutánea positiva en un paciente asintomático. La prueba de provocación más utilizada es la prueba de uso de guante¹¹.

TRATAMIENTO

La estrategia más efectiva para el tratamiento de la alergia al látex consiste en evitar el contacto directo con objetos de este material.

La inmunoterapia específica con vacunas alérgicas se ha considerado una opción válida para el tratamiento de esta enfermedad¹². En los últimos años se ha trabajado en la inmunoterapia sublingual, y se ha obtenido un buen nivel de eficacia y una mejor tolerancia que cuando el extracto se administra por vía subcutánea¹³.

Sastre *et al.* realizaron un estudio en 26 pacientes alérgicos al látex. Todos los pacientes alcanzaron la dosis de mantenimien-

to (cinco gotas del vial de máxima concentración tres veces por semana durante 9 semanas) y se objetivó mejoría en test de uso y prueba de frotamiento (*rubbing test*). El 24% de las dosis administradas produjeron reacción local, de las cuales el 10% precisaron tratamiento. La tolerancia al extracto es mejor que con la inmunoterapia subcutánea, y se ha conseguido una mejoría en los síntomas cutáneos y en la evaluación clínica¹⁴.

En 2007, Antico et al. comunicaron un caso de reacción anafiláctica en un adulto alérgico al látex y en tratamiento con inmunoterapia sublingual¹⁵.

PREVENCIÓN

- **Prevención primaria:** evitará el desarrollo de la sensibilización en sujetos pertenecientes a los grupos de riesgo. Es en el medio sanitario donde más se han desarrollado las estrategias de prevención en los últimos años. Se debe promover la utilización correcta y racional de los guantes de látex y de las alternativas que podrían ser válidas para determinadas tareas sanitarias. En el año 2002 la American Academy of Allergy, Asthma and Immunology publicó las recomendaciones para evitar la sensibilización y el desarrollo de alergia al látex en el medio sanitario, las cuales se pueden resumir en el uso racional del látex, utilizar guantes no estériles sin polvo y, en el caso de los guantes estériles, utilizarlos sin polvo o, si son empolvados, que el contenido proteico sea bajo¹⁶.
- **Prevención secundaria:** la ubicuidad del látex convierte esta prevención en una labor muy compleja que obliga a considerar, no sólo cambios en el uso personal del látex, sino también cambios en el hogar, en la escuela, en el trabajo y en la asistencia sanitaria. El mayor problema que se encuentra el paciente alérgico al látex está en el medio sanitario, por lo que la prevención secundaria de esta enfermedad se centra en proporcionar la adecuada atención médica a

los individuos alérgicos y evitar su exposición al alérgeno. Habría que seguir unas normas generales y unos protocolos de actuación establecidos para el tratamiento y el cuidado de los pacientes alérgicos al látex, desde la exploración física simple o instrumental hasta la cirugía.

Bibliografía

1. Florido JF, Navarro A, Conde M, Torres M, Adame E, en representación del Servicio Andaluz de Salud. Recomendaciones para la prevención y tratamiento de la alergia al látex. Sevilla: Instituto Nacional para la Seguridad y Salud Ocupacional; 2004. p. 5-30.
2. Sussman GL, Beezhold DH, Kurup VP. Allergens and natural rubber proteins. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 110(Suppl 2): 33-9.
3. Wagner S, Breiteneder H. Hevea Brasiliensis latex allergens: current panel and clinical relevante. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 136: 90-7.
4. Blanco C. Latex-Fruit Síndrome. *Current allergy and asthma reports.* 2003; 3(Suppl 1): 45-53.
5. Ownby Dr. Manifestations of latex allergy. En: Fink J, editor. *Latex allergy.* Philadelphia: Saunders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 1995; 15: 31-43.
6. Ownby DR, Tomlanovich M, Sammons N, McCullough J. Anaphylaxis associated with latex allergy during barium enema examinations. *Am J Roentgenol.* 1991; 156: 903-8.
7. Blanco C, Carrillo T, Castillo R, Quiralte J, Cuevas M. Latex allergy: clinical features and cross-reactivity with fruits. *Ann Allergy.* 1994; 73: 309-14.
8. Lagier F, Vervloet D, Lhermet I, Poyen D, Charpin D. Prevalence of latex allergy in operating room nurses. *J Allergy Clin Immunol.* 1992; 90: 319-22.
9. Turjanmaa K, Reunala T, Rasanen L. Comparison of diagnostic methods in latex surgical glove contact urticaria. *Contact Dermatitis.* 1988; 19: 241-7.
10. Kelly KJ, Kurup VP, Reijula KE, Fink JN. The diagnosis natural rubber latex allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1994; 93: 813-6.
11. Kelly KJ, Kurup VP, Zacharisen M, Resnick A, Fink JN. Skin and serologic testing in the diagnosis of latex allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1993; 91: 1140-5.
12. Jorro G, Brasó JV. Alergia al látex. En: Brasó JV, Jorro G. *Manual de alergia clínica.* Barcelona: Masson; 2003. p. 533-42.

13. Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E, Roncallo C, Buonomo A, Bartolozzi F, et al. Sublingual desensitization: a new approach to latex allergy problem. *Anesth Analg*. 2002; 95: 956-60.
14. Cisteró-Bahima A, Sastre J, Enrique E, Fernández M, Alonso R, Quirce S, et al. Tolerance and effects on skin reactivity to latex of sublingual rush immunotherapy with a latex extract. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2004; 14(1): 17-25.
15. Antico A, Pagani M, Crema A. Anaphylaxis by latex sublingual immunotherapy. *Allergy*. 2006; 61: 1236-7.
16. Charous BL, Blanco C, Tarlo S, Hamilton RG, Baus X, Beezhold D, et al. Natural rubber latex allergy after twelve years: recommendations and perspectives. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109: 31-4.

MASTOCITOSIS Y OTRAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Enrique Scorza Gutiérrez

SUPERVISOR: Albert Roger Reig

Unidad de Alergia

Hospital Germans Trias i Pujol. Barcelona

DEFINICIÓN

La mastocitosis engloba un grupo de entidades que tienen en común una proliferación anormal y un acúmulo de mastocitos en diversos órganos y sistemas, con un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que van desde formas asintomáticas con prurito ocasional hasta formas graves con riesgo vital¹.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia actual es muy variable con rangos que oscilan entre 1/1.000-1/8.000 pacientes atendidos en la consulta de Dermatología, mientras que en la población pediátrica que consulta por patología dermatológica se eleva a 5,4/1.000 niños².

ETIOPATOGENIA

El mastocito es una célula efectora que tiene su origen en precursores hematopoyéticos totipotenciales CD34+ localizados

tanto en la médula ósea como en la sangre periférica. Las células maduras expresan en su superficie el receptor CD117 (KIT) y CD-13. Los mastocitos suelen localizarse en el tejido conectivo y en zonas de posible contacto con antígenos, como la dermis o submucosas del tubo digestivo y respiratorio.

La activación del receptor transmembrana tirosina kinasa KIT desencadena una señal intracelular que activa al gen C-kit, controlador de la apoptosis celular. La mutación de este protooncogén provoca cambios en la regulación del ciclo celular con refractariedad a las señales apoptóticas. Sin embargo, recientes estudios hechos con inhibidores de tirosina kinasa (imatinib), permiten concluir que existen otros factores genéticos en la etiopatogenia de la enfermedad. De hecho, se han identificado moléculas de adhesión CD2 (LFA-2) y CD25 en la superficie de los mastocitos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas y signos de la enfermedad están relacionados con la liberación de los mediadores mastocitarios y menos frecuentemente con la infiltración tisular de los mastocitos (piel, médula ósea y sistemas nervioso central y linforreticular). La cuantificación sérica de los niveles totales de triptasa permite una aproximación al compromiso orgánico por la enfermedad. En individuos sanos el nivel se encuentra en cifras inferiores a 15 ng/ml².

Pueden distinguirse diversos tipos de mastocitosis (tabla I):

- Mastocitosis esporádica: representa el 85% de los casos, de los cuales el 15% son formas familiares. El 65% de los pacientes debutan en la infancia alrededor de los 2 años, la mitad de los cuales presentan una enfermedad subclínica con resolución espontánea durante la adolescencia. Alrededor del 90% de estos pacientes sólo expresan manifestaciones cutáneas, lo que sugiere que se trata de una condición benigna. Los pacientes diagnosticados en la edad adulta tienen un riesgo más elevado de presentar mastocitosis sistémica (MS)².

Tabla I. Clasificación de la mastocitosis

| CATEGORÍA | OBSERVACIONES |
|---|---|
| Mastocitosis cutánea | <ul style="list-style-type: none"> > Más frecuente en niños > No afecta a la médula ósea > Pronóstico favorable > Remite o mejora en la adolescencia en la mayor parte de los pacientes > En general la triptasa sérica es < 20 ng/ml |
| Mastocitosis sistémicas (MS) | |
| MS indolente | <ul style="list-style-type: none"> > Categoría más frecuente en adultos > Puede afectar o no a la piel > En general la triptasa sérica es > 20 ng/ml > Pronóstico favorable en la mayor parte de los pacientes > Tratamiento sintomático > Debe descartarse su asociación con trastornos hematológicos |
| MS asociada a enfermedades hematológicas clonales de líneas celulares no mastocitarias | <ul style="list-style-type: none"> > En general, se asocia a trastornos mieloproliferativos crónicos y síndromes mielodisplásicos, pero también puede asociarse a leucemia mieloide aguda y trastornos linfoproliferativos > Su pronóstico depende de los trastornos hematológicos con los que se asocia |
| MS agresiva | <ul style="list-style-type: none"> > La infiltración destructiva de los mastocitos se asocia con signos de disfunción en los órganos diana, como las citopenias, ascitis, malabsorción o fracturas óseas anómalas > Categoría rara > Pronóstico desfavorable |
| Leucemia mastocitaria | <ul style="list-style-type: none"> > Proporción de mastocitos > 10% en sangre periférica o > 20% en la extensión del aspirado de médula ósea, con morfología poco diferenciada > Valores de triptasa considerablemente elevados > Pronóstico desfavorable |
| Sarcoma mastocitario | <ul style="list-style-type: none"> > Tumor mastocitario sólido, invasivo y maligno > Categoría rara > Pronóstico desfavorable |
| Mastocitosis extracutánea | <ul style="list-style-type: none"> > Tumor mastocitario benigno de localización extracutánea > Categoría rara |

- Mastocitosis cutánea: la variante más común es la urticaria pigmentosa. Habitualmente, se presenta como máculas y pápulas de coloración rojo-café, de distribución simétrica, acompañadas del signo de Darier, que consiste en el desarrollo de eritema y edema (urticación) producida por el rascado en las lesiones cutáneas, que refleja la desgranulación de los mastocitos².
- Mastocitosis sistémica: suele iniciarse en la edad adulta y puede comportarse de forma asintomática o acompañarse de un trastorno hematológico que puede amenazar la vida. La MS presenta cuatro subtipos:
 - MS indolente: representa el 65% de los casos y se caracteriza por un curso clínico prolongado superior a las 2 décadas.
 - MS asociada a enfermedad hematológica clonal sin células mastocíticas.
 - MS agresiva.
 - Leucemia de células mastocíticas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de mastocitosis es un marcador de riesgo de aparición de neoplasias malignas y, por tanto, debe ser controlado de forma periódica. En el año 2001³ se propuso la clasificación y los criterios diagnósticos de la mastocitosis sistémica (tabla II), que posteriormente fueron adoptados por la Organización Mundial de la Salud.

MASTOCITOSIS Y ALERGIA AL VENENO DE HIMENÓPTEROS

Se ha demostrado la relación entre la mastocitosis y las reacciones sistémicas al veneno de himenópteros⁴. Aproximadamente entre el 7-11% de las personas alérgicas a los himenópteros presentan valores de triptasa basal elevados, por lo que son más suscepti-

Tabla II. Criterios diagnósticos de la mastocitosis según la Organización Mundial de la Salud

| Criterio mayor | Criterios menores |
|---|---|
| Presencia de agregados de mastocitos (> 15 mastocitos) en la biopsia de médula ósea o en otros tejidos. | > 25% mastocitos con morfología anormal en la extensión de la médula ósea Expresión de los antígenos CD25 y/o CD2 por citometría de flujo Triptasa sérica > 20 ng/ml (no válido si existe una hemopatía mieloide asociada) Presencia de mutación activante del gen C-kit en los mastocitos cutáneos de la médula ósea o de otro tejido |

Una mastocitosis se considera sistémica si se cumple el criterio mayor y dos menores o tres criterios menores.

bles a desarrollar reacciones sistémicas intensas tras una picadura de himenóptero (en mayor grado al veneno de avispas que al de abejas)⁴. Aunque no existe consenso para el tratamiento de estos pacientes, la mayoría de los expertos recomiendan intentar la inmunoterapia específica (ITE), especialmente si tienen una prueba cutánea y/o una inmunoglobulina E (IgE) específica positiva, es decir, una sensibilidad confirmada. En cuanto a la duración de la ITE, se estima que debería mantenerse durante toda la vida⁴. Como no existe una seguridad completa de la eficacia de la vacunación, se recomienda que esta población siga llevando epinefrina autoinyectable⁵.

TRATAMIENTO

No existe tratamiento específico para esta enfermedad. Por ende, se debe instaurar tratamiento sintomático, así como fomentar la prevención y la educación en el estilo de vida de los pacientes para evitar la desgranulación de los mastocitos (por ejemplo, rascado y calor).

Los medicamentos de uso más frecuente son los antihistamínicos-H1 para el control del prurito y del eritema. Cuando éstos no

son suficientes, algunos autores recomiendan añadir antihistamínicos-H2, antileucotrienos o estabilizadores de los mastocitos⁶. La adrenalina sigue siendo el fármaco de elección en el episodio agudo con hipotensión y puede ser administrado por el propio paciente. En pacientes con clínica frecuente se puede pautar un tratamiento antihistamínico de forma regular. En las formas cutáneas aisladas otros tratamientos usados son el psoraleno y la luz ultravioleta, la fotoquimioterapia y los esteroides tópicos⁶.

Un reciente estudio sugiere que la terapia con omalizumab (anti-IgE) puede tener eficacia en la prevención de la anafilaxis en pacientes con MS⁷. Otras estrategias futuras deberán enfocarse a la identificación de marcadores moleculares que determinen los objetivos de los medicamentos en neoplasias. Estos fármacos son los inhibidores de la tirosina kinasa (mesilato de imatinib), inhibidores de la señalización no tirosina kinasa (geldanamycin, bortezomib, rapamicyn) y anticuerpos monoclonales (denileukine, diftotox, gemtuzumab).

Bibliografía

1. Escribano ML, González OD, De la Hoz CM, Esteban LI, Sánchez FC. Mastocitosis. En: Peláez A, Dávila IJ, editores. Tratado de Alergología. 1.^a ed. Madrid: Ergon; 2007. p. 1241-59.
2. Silva I, Carvalho S, Pinto PL, Machado S, Rosado Pinto J. Mastocytosis: a rare case of anaphylaxis in paediatric age and literature review. *Allergol et Immunopathol.* 2008; 36(3): 154-63.
3. Valent P, Horny H-P, Escribano L, Longgley BJ, Li CY, Schwartz LB, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res.* 2001; 25: 603-25.
4. Greenhawt M, Akin C. Mastocytosis and Allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007; 7: 387-92.

5. Haeberli G, Bronnimann M, Hunziker T, Müller U. Elevated basal serum tryptase and hymenoptera venom allergy; relation to severity of sting reactions and to safety and efficacy of venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy*. 2003; 33: 1216-20.
6. Metcalfe DD. Mastocytosis Síndrome. En: Franklin Adkinson N, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER. *Middleton's Allergy: Principles and Practice*, 6.ª ed. Philadelphia, Pennsylvania: Mosby; 2003; 1523-35.
7. Siebenhaar F, Kunhun W, Zuberbier T, Maurer M. Successful treatment of cutaneous mastocytosis and Ménière disease with anti-IgE therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120: 213-5.

ALERGIA A VENENO DE HIMENÓPTEROS Y OTROS INSECTOS

Gemma Mencía Sánchez, M.^a Carmen Reig Mateu

SUPERVISOR: Antonio Peláez Hernández

Servicio de Alergia

Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia

INTRODUCCIÓN

Diversos insectos pueden provocar reacciones alérgicas en personas sensibles. Entre ellos, los más importantes son los himenópteros (abejas, avispas y hormigas), los mosquitos, las pulgas, los tábanos y la procesionaria del pino.

HIMENÓPTEROS

Entre los himenópteros encontramos diferentes familias: *Apoideos* (abejas y abejorros), *Vespoideos* (avispa y avispones) y *Formicoideos* (hormigas). Puesto que en nuestro medio la reacción por picadura de hormiga tiene poco valor, nos centraremos en los primeros.

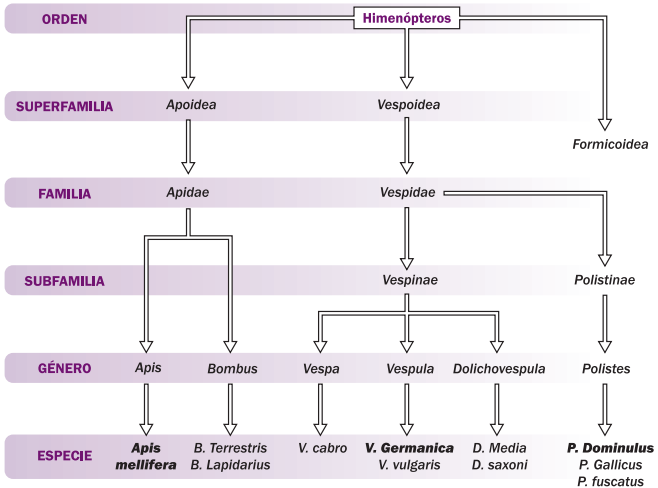
La prevalencia estimada de sensibilización a veneno de himenópteros en población general oscila entre el 3,5% y el 22%. La mortalidad por reacción grave se encuentra en torno a 0,08 fallecimientos por millón de habitantes/año. De éstos, gran parte, se producen en los primeros 30 minutos tras la picadura y en la mayoría de los casos no disponen de tratamiento con adrenalina¹⁻³.

Los factores de riesgo para una reacción alérgica grave son:

- Exposición a las picaduras.
- Edad: los niños tienen una reactividad menor al veneno.
- Gravedad de la reacción previa: cuanto más grave es la reacción previa, mayor es la probabilidad de que se repita, e incluso de que sea mortal.
- Cantidad de veneno inoculado: depende de la especie, de la duración de la picadura, de la extracción del aguijón...
- Tratamiento farmacológico con β -bloqueantes o con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina^{1,3}.

Características de los himenópteros

En la figura 1 se presenta la clasificación taxonómica de los himenópteros.



Las especies más relevantes en nuestro medio son las que se encuentran marcadas en **negrita**.

Figura 1. Clasificación taxonómica de los himenópteros.

- Avispas: son de color negro con rayas amarillas transversales. Dado que su aguijón es liso, pueden picar en más de una ocasión. El género *Polistes* (avispas papeleras) se caracteriza por realizar nidos aéreos, mientras que el género *Véspula* (*yellow jackets*), mucho más agresivo, también los realiza en huecos.
- Abejas: son el himenóptero más frecuente en nuestro medio. Su cuerpo presenta pilosidad y su aguijón es dentado (en forma de arpón), lo que conlleva que con frecuencia su picadura produzca la muerte por evisceración abdominal, ya que el aguijón queda clavado.

Componentes de los venenos de los himenópteros

Los venenos son compuestos complejos de sustancias vasoactivas (histamina, serotonina, quininas, acetilcolina) y enzimas (hialuronidasa, fosfolipasa, fosfatasa ácida), que los himenópteros inoculan a través del aguijón^{1,3,4}. Las características de los venenos de las abejas y de las avispas se muestran en la tabla I.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas pueden agruparse en:

- Reacciones no inmunológicas: también denominadas “tóxicas”, desencadenan una reacción local en la zona de la picadura consistente en dolor, edema, eritema y prurito que suelen ceder a las pocas horas. En individuos especialmente sensibles al veneno, pueden aparecer reacciones más extensas, incluso náuseas y vómitos, cefalea y otros síntomas acompañantes^{1,3,4}.
- Reacciones inmunológicas: se pueden producir dos clases de reacciones de hipersensibilidad tipo I, mediadas por la inmunoglobulina E (IgE):
 - Reacciones locales extensas: son dolorosas, eritematosas y pruriginosas con edema superior a 10 cm de diá-

Tabla I. Componentes y características principales del veneno de los diferentes himenópteros

| Género | Alérgeno (denominación) | PM (KDa) | Contenido (%) | Alergenicidad | Características |
|-----------------|---------------------------|----------|---------------|---------------|---|
| Apis | Fosfolipasa A2 (Api m1) | 16 | 5-20 | ++++ | Hidroliza ácidos grasos > 90% IgE + |
| | Hialuronidasa (Api m2) | 44 | 2 | +++ | Sinergia Api m1 |
| | Melitina (Api m4) | 3 | 50-60 | + | Citolítica |
| | Alérgeno C (Api m5) | 105 | 1 | + | ¿? |
| Polistes | Fosfolipasa A1B (Pol a 1) | 34-35 | 6-14 | ++++ | Hidrólisis en grupos acilos de los fosfolípidos |
| | Hialuronidasa (Pol a 2) | 44 | 1-3 | +++ | Responsable de la reactividad cruzada con <i>Apis</i> |
| | Antígeno 5 (Pol a 5) | 23 | 5-10 | +++ | ¿? |
| Vespula | Fosfolipasa A1B (Ves v 1) | 34-35 | 6-15 | ++++ | = <i>Polistes</i> |
| | Hialuronidasa (Ves v 2) | 44 | 3-5 | +++ | = <i>Polistes</i> |
| | Antígeno 5 C (Ves v 5) | 23 | 5-10 | +++ | = <i>Polistes</i> |

PM, peso molecular.

metro que suelen durar de 2 a 7 días. En la mayoría de los casos, afectan a dos articulaciones. El riesgo de sufrir posteriormente una reacción grave se encuentra entre el 5% y el 10%^{1,4}.

- Reacciones sistémicas: habitualmente se producen en los primeros 30 minutos después de la picadura. La manifestación más común es la cutánea, en forma de urticaria generalizada acompañada o no de angioede-

ma, que puede comprometer la vida si afecta a la laringe y obstruye la vía aérea. El síntoma respiratorio más frecuente es la disnea, que suele acompañarse de sibilancias como consecuencia de la broncoconstricción subyacente. Además, un tercio de los pacientes presenta clínica gastrointestinal, como náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. Los síntomas cardiovasculares pueden oscilar desde palpitaciones hasta *shock* anafiláctico con hipotensión arterial y pérdida de conciencia, incluso síndrome coronario agudo^{1,3}.

- Reacciones inusuales: son cuadros clínicos poco frecuentes, sin mecanismo claro que los produzcan. Se han descrito casos de neuritis, nefritis y síndrome nefrótico, vasculitis, encefalopatía, coagulación intravascular diseminada y enfermedad del suero, entre otras^{1,3,4}.

Diagnóstico alérgico

El diagnóstico de la alergia a veneno de himenópteros se basa en la historia clínica (reacción local extensa o sistémica a una picadura) y en la determinación de la IgE específica frente al veneno, bien mediante pruebas cutáneas o por cuantificación serológica de ésta⁵.

- Historia clínica: la descripción de la reacción es muy importante para determinar si su patogénesis es alérgica o no, para determinar la gravedad y para decidir tratamiento a seguir. Los datos que nos ayudarán a identificar el himenóptero causante son la época del año y el lugar donde ocurrió la picadura, si el aguijón quedó clavado, si el mismo insecto realizó más de una picadura y las características morfológicas del insecto.
- Pruebas cutáneas: en nuestro medio se suelen realizar con *Apis mellifera*, *Vespula* spp. y *Polistes* spp., si bien *Polistes dominulus* es la especie más frecuente en nuestro medio.

Las pruebas, que no deben realizarse hasta pasadas 2 semanas desde que se produjo la picadura, para evitar falsos negativos, son de dos tipos:

- *Prick test*: ha demostrado ser de poca utilidad, por lo que se ha desestimado.
- Intradérmicas: se emplean diluciones progresivas desde 0,001, 0,01 y 0,1 $\mu\text{g/ml}$ para venenos de *Vespula* o abeja y hasta 1 $\mu\text{g/ml}$ para veneno de *Polistes*.
- Determinación de la IgE específica: niveles de IgE superiores a 0,35 KU/l indican sensibilización. Es menos sensible que las pruebas cutáneas, aunque deben usarse de forma complementaria para diagnosticar al máximo número de pacientes.

Prevención

Se deben tener en cuenta una serie de medidas encaminadas a evitar la picadura de insectos en pacientes sensibilizados, tales como evitar comer o beber al aire libre, la ropa de colores llamativos y los perfumes en el campo, no acercarse a árboles frutales, flores, arbustos y basura, viajar en automóvil con las ventanillas cerradas, y evitar movimientos bruscos cuando se detecte una abeja o avispa cerca.

Tratamiento sintomático

- Medidas generales: extraer el aguijón sin comprimirlo, en caso de picadura de abeja, y alejarse de la zona del accidente.
- Reacciones locales: aplicar frío local y tratar con antihistamínicos vía oral y corticoides tópicos u orales.
- Reacciones sistémicas: el tratamiento habitual para la anafilaxia consiste en prescribir al paciente adrenalina autoinyectable para administración intramuscular, en dosis de 0,15 ml para niños y de 0,3 ml para adultos, y educarlo para que la lleve siempre consigo.

Inmunoterapia con veneno de himenópteros^{6,7}

La eficacia de este tratamiento está ampliamente demostrada. Proporciona unos niveles de protección tras nuevas picaduras del 92-98%, aunque requiere cierto tiempo y puede tener efectos adversos. Se debe realizar en medio hospitalario y a partir de los 5 años de edad.

La inmunoterapia está indicada cuando exista reacción sistémica moderada o grave, con síntomas respiratorios o cardiovasculares, y se demuestre mecanismo IgE dependiente. En general se acepta que la duración mínima sea de 3 a 5 años, si bien puede prolongarse en aquellos pacientes con clínica de anafilaxia grave; de hecho, el pronóstico puede mejorar con tratamientos mantenidos durante 5 años⁸. Las pautas se detallan en la tabla II.

OTROS INSECTOS⁹

Pulga

Pulex irritans es la especie que con mayor frecuencia parasita al hombre. Son ectoparásitos de 1-8 mm, sin alas, que se alimentan de sangre de vertebrados. La etiopatogénesis de las reacciones es probablemente inmunoalérgica. Se ha observado en la epidermis edema y marcada eosinofilia perivascular en la dermis. La lesión consiste en una pápula eritematosa centrada por una petequia, pruriginosa, que suele persistir varios días. Las manifestaciones clínicas más relevantes son cuadros urticariales, erupciones vesiculosas o eccema.

Tábano

Pertenece a la familia de las moscas. Se trata de una hembra hematófaga de sangre humana. La lesión consiste en un nódulo subcutáneo doloroso, ocasionalmente son reacciones locales inten-

Tabla II. Protocolos de tratamiento para inmunoterapia con venenos

| PROTOCOLO | | DOSIS EN µg DE VENENO | | | |
|-----------|------|-----------------------|--------|----------|--------------|
| Día | Hora | Ultrarrápida | Rápida | Agrupada | Convencional |
| 1 | 0 | 0,1 | 0,01 | 0,0001 | 0,01 |
| | 0,5 | 1 | 0,1 | 0,01 | 0,1 |
| | 1 | 10 | 1 | 0,1 | |
| | 1,5 | 20 | | | |
| | 2,5 | 30 | 2 | | |
| 2 | 3,5 | 40 | | | |
| | 0 | | 4 | | |
| | 1 | | 8 | | |
| | 2 | | 10 | | |
| | 3 | | 20 | | |
| 3 | 0 | | 40 | | |
| | 1 | | 60 | | |
| | 2 | | 80 | | |
| 4 | 0 | | 100 | | |
| | 8 | | 100 | 1 | 1 |
| | 1 | | | 5 | 2 |
| 15 | 2 | | | 10 | |
| | 0 | 50 | 100 | 20 | 4 |
| | 1 | 50 | | 30 | 8 |
| 22 | 0 | | | 50 | 10 |
| | 1 | | | 50 | 20 |
| 29 | | | 100 | 100 | 40 |
| 36 | | | | 100 | 60 |
| 43 | | 100 | 100 | | 80 |
| 50 | | | | | 100 |
| 57 | | | | | 100 |
| 64 | | | | 100 | |
| 71 | | 100 | 100 | | 100 |
| 85 | | | | | 100 |
| 92 | | | | 100 | |
| 99 | | 100 | 100 | | |
| 106 | | | | | 100 |

sas (vesículas y ampollas de contenido líquido), e incluso pueden producirse reacciones anafilácticas de mecanismo mediado por IgE.

Procesionaria del pino

Es la oruga del lepidóptero nocturno *Thaumetopoea pityo-campa*. Afecta a distintas clases de pinos, en los que forma sacos de aspecto algodonoso.

Las larvas lanzan pelos urticantes, que pueden ser transportados por el viento y producir cuadros como conjuntivitis y dermatitis debido a un mecanismo inespecífico de desgranulación de basófilos. También existen casos descritos de mecanismos mediados por IgE con clínica de urticaria, rinitis, asma e incluso anafilaxia.

Mosquito

Culex pipiens se considera el culicideo más encontrado en el ambiente humano. Necesitan la sangre para poner sus huevos; sólo pican las hembras. Pueden producir reacciones de tipo inmediato, con aparición de enrojecimiento inmediato en el lugar de la picadura, muy pruriginoso, con posterior aparición de una pápula a las 2 o 6 horas posteriores y que puede durar entre 24-48 horas. Las reacciones alérgicas por sensibilización a saliva de mosquito son relativamente frecuentes en los países escandinavos, y pueden provocar desde cuadros cutáneos con formación de ampollas hasta reacciones anafilácticas. Se han realizado pocos ensayos clínicos con inmunoterapia de extracto corporal, pero, aunque alguno ha resultado eficaz, ha provocado importantes efectos adversos¹⁰.

Bibliografía

1. Soriano V, Fernández-Sánchez FJ, Cruz MS, Jorro G. Cap. 64: Introducción, Epidemiología, Clínica. En: Peláez A, Dávila IJ, editores. Tratado de Alergología. 1.ª ed. Madrid: Ergon; 2007; p. 1263-76.

2. Charpin D, Brinbaun J, Vervloet D. Epidemiology of hymenoptera allergy. *Clin Exp Allergy*. 1994; 24: 1010-5.
3. Navarro LA, Peláez A. Epidemiología de las muertes por picaduras de insectos himenópteros en España. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin*. 1998; 12: 218-22.
4. Armentia A, Acebes J, Ferreiro M, Fernández E, García P, Peláez A, et al. Alergia a picaduras de himenópteros: presente y futuro en España. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1996; 11: 131-7.
5. Peláez A. Diagnóstico de la alergia al veneno de himenópteros. *Allergol. et Immunopathol*. 1994; 22,4 (161-165).
6. Golden DBK. Insect sting allergy and venous immunotherapy: A model and a mystery. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 439-47.
7. Fernández J, Soriano V. Inmunoterapia con veneno de himenópteros. *Alergol Inmunol Clin*. 2000; 15: 357-65.
8. *J Allergy Chin Inmunol*. 2000; 105(2pt1): 385-90.
9. Yunginger JW. Insect allergy. En: Middleton E, Reed CE, Ellis EF. *Allergy, principles and practice*. 4.ª St. Louis: Mosby; 1993. p. 1511-21.
10. McCormack D, Salata K, Hershey J. Mosquito bite anaphylaxis: immunotherapy with whole body extracts. *Ann Allergy*. 1995; 74: 39.

URGENCIAS EN ALERGIA: EXACERBACIONES DE ASMA, RINOCONJUNTIVITIS Y URTICARIA-ANGIOEDEMA

**Natalia Blanca López, Juan Carlos Jaramillo de León,
M.ª José Sánchez González**

SUPERVISORAS: Consuelo Fernández Rodríguez,
Aránzazu Jiménez Blanco

Servicio de Alergología
Hospital Universitario Doce de Octubre. Madrid

EXACERBACIONES DE ASMA

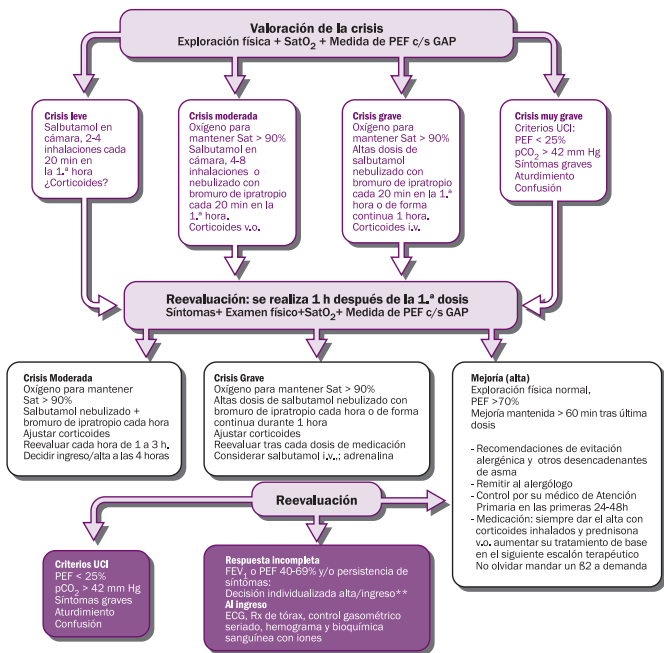
Se denomina “crisis de asma” al episodio rápidamente progresivo de aumento de disnea y/o tos con o sin autoescucha de sibilancias, en el que se produce un deterioro de la función respiratoria¹ (tablas I² y II y fig. 1³).

Tabla I. Tipos de crisis de asma según la gravedad²

| Tipo de crisis | FEV ₁ | PEF | PaO ₂ | pCO ₂ | SatO ₂ |
|----------------|------------------|--------------------|------------------|------------------|-------------------|
| Leve | ≥ 70% | ≥ 70% del teórico | Normal | < 42 mm Hg | > 95% |
| Moderada | 40-69% | 40-69% del teórico | > 60 mm Hg | < 42 mm Hg | 91-95% |
| Grave | < 40% | < 40% del teórico | < 60 mm Hg | ≥ 42 mm Hg | < 91% |
| Muy grave | < 25% | < 25% del teórico | Cianosis | > 42 mm Hg | < 91% |

FEV₁, volumen espiratorio forzado en el primer segundo; paO₂, presión arterial de oxígeno; pCO₂, presión parcial de dióxido de carbono; PEF, espiratorio máximo (*peak flow*); Sat O₂, saturación de oxígeno.

En crisis muy graves puede ser peligroso medir del PEF y FEV₁.



(**) Valorar para ingreso: curso y gravedad de crisis previas, medicación de base y comorbilidad.

(*) Si existe mucha congestión nasal se puede asociar al antihistamínico un descongestionante oral (efedrina, fenilefrina, pseudoefedrina, etc.).

Figura 1. Algoritmo de actuación.

ECG, electrocardiograma; FEV₁, volumen espiratorio forzado en el primer segundo; v.o., vía oral; i.v., intravenoso; pCO₂, presión parcial de dióxido de carbono; PEF, pico espiratorio máximo (*peak expiratory flow*); Rx, radiografía; Sat, saturación; Sat O₂, saturación de oxígeno; TC, tomografía computarizada; GAP, gasometría arterial periférica.

Tabla II. Tratamiento farmacológico en las crisis agudas de asma

| Medicación | Dosis en adultos ⁴ | Dosis en embarazadas ⁵ |
|--|---|---|
| Salbutamol nebulizado (5mg/ml) Cada 0,5 ml (2,5 mg) se diluyen en 3 ml de SSF. Flujo de O ₂ 6-8 l/min. Cada nebulizado se administra durante 15 min | 2,5-5 mg por nebulización, repetible tres veces en la 1. ^a hora. Posteriormente 2,5-5 mg cada hora durante 4 h o 10-15 mg/h en nebulización continua | > Crisis leve o moderada: comenzar con 2-4 inhalaciones cada 20 min > Crisis grave: 2,5 mg en nebulizado |

| Medicación | Dosis en adultos ⁴ | Dosis en embarazadas ⁵ |
|---|---|--|
| Salbutamol en cámara (100 µg/puff) | 4-8 puff cada 20 min las primeras 4 h Posteriormente cada 1-4 h | 4-8 puff cada 20 min las primeras 4 h Posteriormente cada 1-4 h |
| Bromuro de ipratropio en nebulizado (500 µg/2ml) Cada 500 µg se diluyen en 3 ml de SSF | 500 µg en nebulizado | > Crisis leve o moderada: no poner > Crisis grave: 500 µg en nebulizado |
| <p>En la nebulización se combina el salbutamol y el bromuro de ipratropio, ya que así se potencia la acción, se disminuye el número de ingresos y se incrementan el FEV₁ y el PEF. Cada nebulización es repetible hasta tres veces en la 1.ª hora o cada 20-30 min. Después se administra cada hora durante 4 h. Posteriormente cada 4-6 h, según evolución.</p> | | |
| Salbutamol sistémico (0,5 mg/ml) | Vía subcutánea: 0,25-0,5ml (0,15-0,25 mg) en cada brazo cada seis horas. Vía intravenosa: > Dosis de carga de 5 µg/kg en 200 ml de SG 5% a pasar en 15-30 minutos. > Dosis de mantenimiento: 0,02-0,05 µg/kg/minutos (5 ampollas de 0,5 mg en 250 ml de SG 5% a pasar inicialmente a 5 µg/min en adultos y 0,1-1 µg/kg/minutos en niños; ajustar según respuesta y frecuencia cardíaca). Contraindicación si hay embarazo con riesgo de aborto. | |
| Adrenalina i.m. (1 mg/ml; 1:1.000) | 0,01 ml o mg/kg. Máx. 0,5 ml cada 20 min. hasta 1.5ml. | Administrar sólo en caso de riesgo vital, igual que en el adulto |
| Metilprednisolona i.m. e i.v. | Administración de forma aguda: En todos los casos se administra una dosis de 1-2 mg/kg i.m. o i.v. | |
| Metilprednisolona i.m. e i.v. Mantenimiento | 40-80 mg/día en una o dos dosis. Hasta alcanzar PEF > 70% del basal | 40-80 mg/día en una o dos dosis. Hasta alcanzar PEF > 70% del basal |
| Hidrocortisona i.m. e i.v. | > De forma aguda: 100-500 mg i.v. en inyección lenta > Mantenimiento: desde 100 mg/2-4 h a 500 mg/6 h, i.v. o i.m. | > En situaciones graves: 50-100 mg i.v. cada 8 h máx. |
| Prednisona v.o. al alta | 1 mg/kg/día repartido en una o dos dosis hasta PEF > 70% (5-10 días) | 0,5-1 mg/kg/día repartido en una o dos dosis hasta PEF > 70% (5-10 días) |
| <p>Se puede dejar el tratamiento con corticoides orales en una o dos dosis/día de 3 a 7 días sin hacer pauta descendente, y de 7 a 10 días si el paciente toma corticoides inhalados habitualmente. Ciclo de corticoides orales con prednisona de 10 a 14 días, en pauta descendente comenzando con dosis de 1mg/kg/día y bajando a razón de 10mg cada 3-4 días, hasta suspender.</p> | | |

FEV₁, volumen espiratorio forzado en el primer segundo; i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; v.o., vía oral; PEF, pico espiratorio máximo; SG 5%, suero glucosado al 5%; SSF, suero salino fisiológico al 0,9%.

EXACERBACIONES DE LA RINOCONJUNTIVITIS ALÉRGICA

Según la guía *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA)⁶, actualmente la rinitis alérgica se clasifica en intermitente y persistente, según la duración, y en leve o moderada-grave, según la intensidad de los síntomas (fig. 2).

En caso de exposición a elevadas concentraciones de alérgeno, el paciente puede presentar síntomas muy intensos a nivel nasal y/o ocular que le hagan subsidiario de un tratamiento de urgencia.

El manejo terapéutico en estas circunstancias comprende la evitación del alérgeno (siempre que sea posible) y el tratamiento farmacológico (tabla III).

En los casos en que, además, presenten sintomatología ocular se deberá añadir antihistamínicos anti-H1 orales o intraoculares, o cromonas intraoculares.

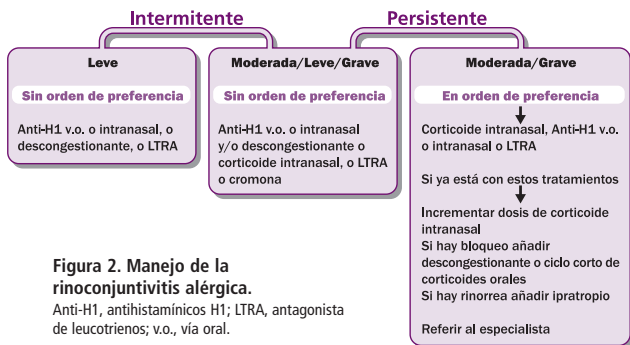


Figura 2. Manejo de la rinoconjuntivitis alérgica.

Anti-H1, antihistamínicos H1; LTRA, antagonista de leucotrienos; v.o., vía oral.

Tabla III. Fármacos más utilizados en el tratamiento agudo de la rinoconjuntivitis alérgica

| Grupo | Nombre genérico | Dosis adultos | Dosis niños |
|---|------------------------------------|---------------------------------------|--|
| Anti-H1 no sedantes orales (*) | Bilastina | 20 mg/día | N.A. |
| | Cetirizina | 10 mg/día v.o. | 2,5-10 mg/día v.o. |
| | Desloratadina | 5 mg/día v.o. | 1,25-5 mg/día v.o. |
| | Ebastina | 10-20 mg/día v.o. | 2,5-10 mg/día v.o. |
| | Fexofenadina | 10 mg/día | > 12 años: 120 mg/día |
| | Levocetirizina | 5 mg/día v.o. | 2,5-5 mg/día v.o. |
| | Loratadina | 10 mg/día v.o. | 5-10 mg/día v.o. |
| | Mizolastina | 10 mg/día | > 12 años: 10 mg/día |
| Rupatadina | 10 mg/día | > 12 años: 10 mg/día | |
| Anti-H1 sedantes orales | Dexclorfeniramina | 2 mg/4-6 h o 6 mg/8-12 h v.o. | > 2 años: 0,04 mg/kg/ 6 h v.o |
| | Hidroxizina | 25 mg/6-8 h v.o. | > 1 año: 0,5 mg/kg/6 h |
| Anti-H1 intranasales | Azelastina | 140 µg/12 h c/fn | > 6años: igual que adultos |
| | Levocabastina | 100 µg/12 h c/fn | > 4años: igual que adultos |
| Corticoides tópicos intranasales | Beclometasona | 50-100 µg/12 h c/fn | No recomendado |
| | Budesonida | 64 µg/12 h c/fn o 200 µg/24 h c/fn | > 6 años: igual que adultos |
| | Fluticasona | 100 µg/24 h c/fn | 4-11 años: 50 µg/24h > 11 años: igual que adultos |
| | Mometasona | 100 µg/24 h c/fn | 6-11 años: 50 µg/24h > 11 años: igual que adultos |
| | Triamcinolona | 220 µg/24 h c/fn | 6-11 años: 110 µg/24 h > 11 años: igual que adultos |
| Descongestionante | Oximetazolina | Solución 0,05% 2-3 gotas/12 h c/fn | > 6 años solución 0,025% 2 gotas/12 h c/fn |
| LTRA | Montelukast | 10 mg/24 h v.o. | 2-6 años: 4 mg/24 h 7-14 años: 5 mg/24 h |
| | Zafirlukast | 20 mg/12 h v.o. | >12 años: igual que adultos |
| Anti-H1 tópicos intraoculares | Azelastina | 1 gota c/6-12 h | > 4 años: igual que adultos |
| | Levocabastina | 1 gota c/8-12 h | > 4 años: igual que adultos |
| Cromona intraocular | Nedocromilo Cromoglicato sódico | 1 gota c/6-12 h | > 4 años: 1 gota c/12 h |

(*) Si existe mucha congestión nasal se puede asociar al anti-H1 un descongestionante oral (efedrina, fenilefrina, pseudoefedrina, etc.).

Anti-H1, antihistamínicos H1; fn, fosa nasal; LTRA, antagonista de leucotrienos; v.o., vía oral.

En mujeres embarazadas⁷ sólo se prescribirá tratamiento farmacológico cuando los beneficios aparentes sean mayores que el riesgo para el feto. La budesonida es el corticoide de elección en mujeres embarazadas. En caso de precisar tratamiento con un antihistamínico, se recomienda el uso de la clorfeniramina, loratadina o cetirizina, todos ellos dentro de la clase B de la Food and Drug Administration.

URTICARIA-ANGIOEDEMA AGUDOS

Las situaciones más graves que pueden darse en un cuadro agudo de urticaria-angioedema (AE) son:

- Que el cuadro cutáneo forme parte de un episodio de anafilaxia, en cuyo caso hemos de realizar el tratamiento de este cuadro clínico⁸. En este sentido es importante realizar la exploración física completa con toma de tensión arterial y frecuencia cardíaca.
- Que exista AE de la vía aérea superior que pueda comprometer la vida del paciente. En este caso se administrará adrenalina intramuscular 0,3-0,5 ml (solución 1:1.000) que puede repetirse cada 5-20 minutos un máximo de tres veces, según la gravedad. Añadiremos corticoides intravenosos (i.v.) (Urbasón® 40-80 mg) y dexclorfeniramina 5 mg i.v. (Polaramine®), un vial diluido y administrado lentamente⁹ (dosis de adultos). Si existe edema laríngeo con compromiso respiratorio, se tendrá que valorar la intubación oro-traqueal.
- Que el AE se produzca en pacientes con déficit de C1 inhibidor, ya sea hereditario o adquirido (tabla IV¹⁰).
- En caso de brote agudo de urticaria-AE no complicado, el tratamiento de elección son los antihistamínicos no sedantes¹¹ vía oral. Inicialmente se puede administrar una dosis doble para luego continuar con una estándar. Si la respuesta es incompleta, podemos añadir un antihistamínico sedante por la noche.

Tabla IV. Tratamiento urgente en el angioedema por déficit de C1 inhibidor¹⁰

| | Edema laríngeo | Síntomas abdominales (**) | Síntomas cutáneos | |
|-----------------------------|----------------|---------------------------|-------------------|--------------|
| | | | Tronco, miembros | Cara, cuello |
| Intubación orotraqueal (*) | + | - | - | - |
| Concentrado de C1 inhibidor | + | + (grave) | - | +/- |
| Ácido tranexámico | + | - (leve) | + | + |
| Observación | - | - | + | +/- |
| Icatibant | + | + (grave) | - | +/- |

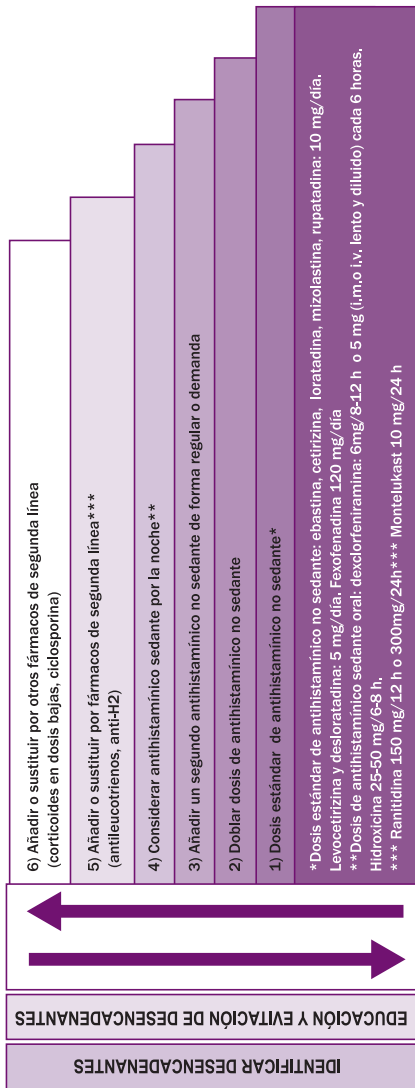
(*) Intubación: valorar siempre precozmente en caso de edema laríngeo progresivo.

Dosis: 1) Ácido tranexámico (v.o. o i.v.), 25 mg/kg hasta un máximo de 1 g cada 3-4 h. (máx. 75 mg/kg/día); 2) C1 inhibidor (i.v.), 500 unidades si el paciente pesa < 50 kg, 1.000 unidades si pesa entre 50-100 kg y 1.500 unidades si pesa más de 100 kg. Icatibant s.c. 30 mg, puede repetirse a las 6 h. hasta 3 veces al día. No hay experiencia en embarazadas, niños, ni adolescentes.

(**) Tratamiento adyuvante con hidratación y analgesia (diclofenaco 100 mg/24 h v.o. o 75 mg i.v.; tramadol 50 mg/4-6 h v.o. o i.v.; butilscolamina 20 mg i.v./4-6 h). Si hay náuseas o vómitos, metoclopramida 10 mg/2-3 h i.v.

i. v., intravenosos; v.o., vía oral.

- Si el cuadro no mejora, es muy intenso o cursa con AE asociado, puede ser necesario administrar un ciclo corto de corticoides orales¹² (prednisona 0,5-1 mg/kg/día, no más de 7 días).
- Puede ser que el brote agudo aparezca en un paciente con urticaria crónica mal controlada. En este caso se propone seguir el tratamiento escalonado de la urticaria crónica según las guías de la British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI)¹³ (fig. 3). El punto en el que se inicia el tratamiento y la progresión entre los diferentes escalones depende de la gravedad, depende de la respuesta clínica y de la tolerancia al tratamiento.



En caso de cuadro muy extenso con angioedema o falta de respuesta a antihistamínicos, administrar corticoides orales; prednisona: 30-60 mg/día durante 3-7 días

En caso de angioedema en zonas con compromiso vital, administrar adrenalina IM 0,3-0,5 ml que puede repetirse cada 20 min, hasta un máximo de 3 dosis

Al subir la dosis de antihistamínicos de segunda generación puede aparecer somnolencia y otros efectos secundarios. En caso de insuficiencia renal y/o hepática precisan ajuste de dosis. Considerar posibilidad de interacciones con otros fármacos y alcohol.

Figura 3. Tratamiento escalonado de la urticaria-angioedema. Anti-H2, antihistamínicos de segunda generación; i.m., intramuscular; i.v., intravenoso.

Bibliografía

1. Nizar N. Jarjour. Asthma in adults: Evaluation and Management. En: Adkinson FN, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER. *Middleton's Allergy: Principles and Practice*, 6.ª ed. Philadelphia, Pennsylvania: Mosby; 2003. p. 1268-9.
2. Louis-Philippe Boulet. Asthma Guidelines and Outcomes. En: Adkinson FN, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER. *Middleton's Allergy: Principles and Practice*, 6.ª ed. Philadelphia, Pennsylvania: Mosby; 2003. p. 1292-3.
3. Expert Panel Report 3. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Full Report. National Asthma Education and Prevention Program. National Heart, Lung and Blood Institute; 2007.
4. Carrillo-Díaz T, Almeida L, Fernández-Meléndez S, Rodríguez-Rodríguez M. Tratamiento integral del asma: educación, farmacoterapia, inmunoterapia. Nuevas líneas de tratamiento. En: Peláez A, Dávila IJ, editores. *Tratado de Alergología* (vol. I). 1.ª ed. Madrid: Ergon; 2007. p. 729-53.
5. Schatz M. Managing asthma during pregnancy: Recommendations for Pharmacologic Treatment 2004 Update. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 115(1): 31-3.
6. Bousquet J, Khaltaer N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, AllerGen, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2) LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008; 63 (Suppl. 86): 8-160.
7. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, Jones NS, Leech SC, Nasser SM, et al. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2008; 38(1): 19-42.
8. Allen P Kaplan. Urticaria and angioedema. En: Adkinson FN, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER. *Middleton's Allergy: Principles and Practice*, 6.ª ed. Philadelphia, Pennsylvania: Mosby; 2003. p. 1537-58.
9. Ferrer M, Luquin E, Gaig P. Urticaria. En: Peláez A, Dávila IJ, editores. *Tratado de Alergología* (vol. I). 1.ª ed. Madrid: Ergon; 2007. p.1031-47.
10. Canadian 2003 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy and Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114(3): 629-37.
11. Zuberbier, Bindslev-Jensen C, Canonica W, Grattan CE, Greaves MW, EAACI/GA2LEN/EDF, et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria. *Allergy*. 2006; 61(3): 321-31.

12. Allen P Kaplan. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med.* 2002; 346(3): 175-9.
13. Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, Leech SC, Dixon TA, Nasser SM, et al. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy.* 2007; 37(5): 631-50.

INMUNOTERAPIA ESPECÍFICA CON ALÉRGENOS

Ignacio García Nuñez, Ana M.^a Medina Fernández

SUPERVISORA: M.^a José Barasona Villarejo

Servicio de Alergología
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

INTRODUCCIÓN

La inmunoterapia (ITE) es la administración repetida de dosis controladas de un alérgeno a un paciente alérgico para disminuir los síntomas asociados con la exposición a ese alérgeno causante. La dosis de mantenimiento tiene que estar previamente establecida.

El objetivo es trabajar de forma segura dentro del campo diagnóstico y terapéutico en la práctica clínica, por lo que es fundamental la estandarización de los extractos que se emplean¹.

En la tabla I se describen los tipos de unidades². Hay más información disponible en www.vacunasalergia.es. En la tabla II se muestran las pautas¹⁻⁸. La tabla III ejemplifica los tipos de ciclos terapéuticos⁹. En la tabla IV se observan los tipos de extractos².

Las vías de administración¹ quedan reflejadas en la tabla V.

DURACIÓN DE LA INMUNOTERAPIA

- Subcutánea: dosis cada 4-6 semanas durante 3-5 años. Presenta el mayor índice de recaída sintomática en trata-

Tabla I. Tipos de unidades

| Unidad | Equivalencia | Laboratorio que las usa |
|--------|--|-------------------------|
| BU | 100 BU = concentración que da pápula de 75 mm ² en 20 pacientes | ALK-Abelló S. A. |
| UB | 10.000 UB =concentración que da pápula de histamina 10 mg/ml en 30 pacientes | Bial-Aristegui, Diater |
| HEP | 10 HEP = concentración que da pápula de histamina 10 mg/ml en 20 pacientes | Leti |
| IR | 100 IR = concentración que da pápula de 38,5 mm ² , en 30 pacientes | Stallergenes |

Tabla II. Tipos de pautas

| Tipo | Extractos | Características | N.º dosis antes de mantenimiento | Se llega a dosis de mantenimiento | Beneficios/ problemas |
|----------------|---------------|--|----------------------------------|-----------------------------------|---|
| Convencional | Acuosos depot | Una inyección por semana | 15 | 12-15 semanas | Dosis empírica Eficacia demostrada |
| <i>Cluster</i> | Acuosos Depot | Administrar dos o más inyecciones por sesión | 6-8 | 2-4 semanas | Ahorra de tiempo y recursos ↓ efectos adversos inmediatos y ↑ efectos adversos tardíos |
| Rápida | Acuosos | Inyecciones cada 30-60 min | 7-10 | 1-5 días | Ahorra tiempo Protección rápida ↑ efectos adversos |
| <i>Booster</i> | Acuosos depot | Ciclo corto en pacientes que han terminado ITE | 12-15 | 12-15 semanas | Refuerzo preestacional |

ITE, inmunoterapia específica.

Tabla III. Tipos de ciclos terapéuticos

| Tipo | Inicio | Fin | Recomendaciones |
|---------------|------------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| Preestacional | Varios meses antes de la primavera | Al iniciarse la polinización | |
| Coestacional | Varios meses antes de la primavera | Pasada la polinización | ↓ dosis en primavera |
| Perenne | Cualquier época del año | Cualquier época del año | ↓ dosis en primavera (pólenes) |

Tabla IV. Tipo de extractos

| Extractos | Descripción | Presentación | Vía | Inconvenientes | Ventajas |
|------------|--|-------------------------|---------|--|--|
| Acuosos | Alérgeno + diluyente | Solución o liofilizados | SC o SL | Muchas dosis ↑ % reacciones (SC) Inestables (SC) | SL estables con glicerol |
| Depot | Acuoso + hidróxido de aluminio, fosfato cálcico o tirosina | Inyectables | SC | | Pocas dosis ↑ intervalo entre dosis Estables |
| Alergoides | Acuoso + formaldehído o glutaraldehído | Inyectables | SC | Imposibilidad de valorar la dosis | ↑ seguros y estables |
| Combinados | Depot + alergoide | Inyectables | SC | Imposibilidad de valorar la dosis | ↑ seguros y estables |

SC, subcutánea; SL, sublingual.

Tabla V. Vías de administración

| Vía | Estudios publicados | Conclusiones |
|------------|--|---|
| Nasal | 2 ensayos clínicos | No se ha demostrado eficacia ↑ efectos secundarios (broncoespasmo) Índice riesgo-beneficio desfavorable |
| | 22 estudios | Eficacia clínica en rinitis alérgica sólo (Ib) ↑ efectos secundarios Efectos no duraderos a largo plazo Sin datos de prevención del asma |
| Oral | 6 ensayos clínicos | Algunos estudios demostraron eficacia En otros estudios se consiguen los mismos efectos que con placebo Efectos secundarios: dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarreas Actualmente no es una alternativa eficaz |
| Sublingual | Más de 25 estudios y 1 metaanálisis ⁷ | Eficacia clínica en rinitis (Ia) y asma (Ib) Hay que investigar la dosis idónea, la eficacia en niños, comparar la eficacia con otras vías y estudiar la duración del efecto Sin relación dosis/eficacia/efectos adversos |
| Subcutánea | Más de 75 estudios y 1 metaanálisis ⁷ | Eficacia clínica en rinitis (Ib) y asma (Ia) Vía de administración segura (no exenta de efectos adversos si el paciente está muy sensibilizado) Eficacia a largo plazo (Ib) Prevención de nuevas alergias o progresión de clínica (Ib) |

mientos de menos de 3 años)^{9,10}. La dosis óptima es 5-20 µg del alérgeno mayoritario por dosis.

- Sublingual: dosis entre tres y cinco veces por semana durante 3-5 años. En cuanto a la dosis óptima, se recomienda dosis acumulada de 50-100 veces la correspondiente a la ITE sublingual¹¹.

CONSIDERACIONES PREVIAS PARA INICIAR LA INMUNOTERAPIA¹²

Antes de iniciar la ITE, hay que considerar:

- Si la enfermedad se debe a una alergia mediada por inmunoglobulina E (IgE).
- Si la sensibilización encontrada es responsable de los síntomas.
- La dificultad para la eliminación del alérgeno responsable.
- La gravedad y la duración de los síntomas.
- Si están disponibles vacunas estandarizadas y de alta calidad.
- La eficacia de la ITE para el paciente candidato.
- Si existen contraindicaciones.
- Factores sociológicos como el coste, la accesibilidad, el cumplimiento del tratamiento...

INDICACIONES DE LA INMUNOTERAPIA: RINOCONJUNTIVITIS, ASMA Y ANAFILAXIA²

La ITE está indicada para los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes con síntomas por afectación de vías respiratorias, provocados fundamentalmente por la exposición al alérgeno.
- Pacientes con síntomas por afectación de las vías respiratorias, producidos por uno o pocos alérgenos (valorar la sensibilización clínica, la hipersensibilidad y la no sensibilización cutánea exclusivamente).

- Pacientes sometidos a una prolongada estación o con síntomas producidos en estaciones sucesivas.
- Pacientes que presentan mal balance en el uso de medicación sintomática o rechazo a tratamientos prolongados.

CONTRAINDICACIONES DE LA INMUNOTERAPIA^{1,2}

En la tabla VI se muestran las contraindicaciones para la administración de la inmunoterapia.

Tabla VI

| Absolutas | Relativas |
|---|--|
| <p>Enfermedades inmunológicas graves, cardiovasculares y malignas e infecciones crónicas</p> <p>Trastornos psicológicos y falta de cumplimiento</p> <p>Asma grave con reducción permanente de la función pulmonar ($FEV_1 < 70\%$) a pesar de ser el tratamiento farmacológico apropiado</p> <p>Tratamiento con β-bloqueantes (buscar medicamentos alternativos)</p> | <p>Asma grave mal controlado</p> <p>Niños < 5 años</p> <p>El embarazo no se considera contraindicación de continuación de la ITE, pero en general no debe comenzarse durante la gestación</p> <p>Pacientes > 60 años</p> <p>Dermatitis atópica grave</p> |

FEV1, volumen espiratorio forzado en el primer segundo; ITE, inmunoterapia específica.

REACCIONES ADVERSAS: CLASIFICACIÓN Y MANEJO PRÁCTICO

Las reacciones adversas con ITE se dividen en:

- Locales: ya sean inmediatas o tardías, suelen obedecer a mala técnica de inyección y/o a la administración de dosis demasiadas bajas; carecen de valor predictivo para la apa-

rición de reacciones sistémicas y su importancia se reduce a las molestias que ocasionan al paciente.

Su tratamiento consiste en frío local, antihistamínicos orales o corticoides tópicos (sólo se tratarán las reacciones que sean molestas para el paciente).

No es necesario modificar la pauta de administración¹³.

- **Sistémicas:** su clasificación se muestra en la tabla VII. El tratamiento de este tipo de reacciones ha de ser inmediato, con el objeto de minimizar los posibles riesgos que entrañan y la evolución de la reacción, en especial en pacientes asmáticos. Las medidas a adoptar son las siguientes¹⁴:
 - La administración de adrenalina al 1/1.000 por vía subcutánea ha de ser la medida más precoz: 0,3-0,5 ml en adultos y 0,1 ml en niños por cada 10 kg de peso, sin pasar de 0,5 ml. Estas dosis reseñadas se podrán repetir hasta tres veces, si fuera necesario, con intervalos de 15 minutos.
 - En pacientes tratados con β -bloqueantes o cuando está contraindicada la adrenalina, se administra glucagón 1 mg intravenoso que puede repetirse, si es necesario, cada 5 minutos (fig. 1).

Tabla VII. Clasificación de reacciones adversas sistémicas con inmunoterapia según la European Academy of Allergy and Clinical Immunology

| Tipo | Características |
|------|--|
| I | Leves: urticaria localizada, rinitis o asma leve, disminución del PEF < 20% del basal |
| II | Moderadas: síntomas de comienzo lento (> 15 min), urticaria generalizada o asma moderado con disminución del PEF < 40% del basal |
| III | Graves: síntomas de comienzo rápido (< 15 min), urticaria generalizada, angioedema, asma grave con disminución del PEF > 40% del basal |
| IV | <i>Shock</i> anafiláctico: síntomas de comienzo inmediato, prurito y eritema generalizado, prurito palmar, urticaria, angioedema, asma, hipotensión... |

PEF, pico espiratorio máximo.

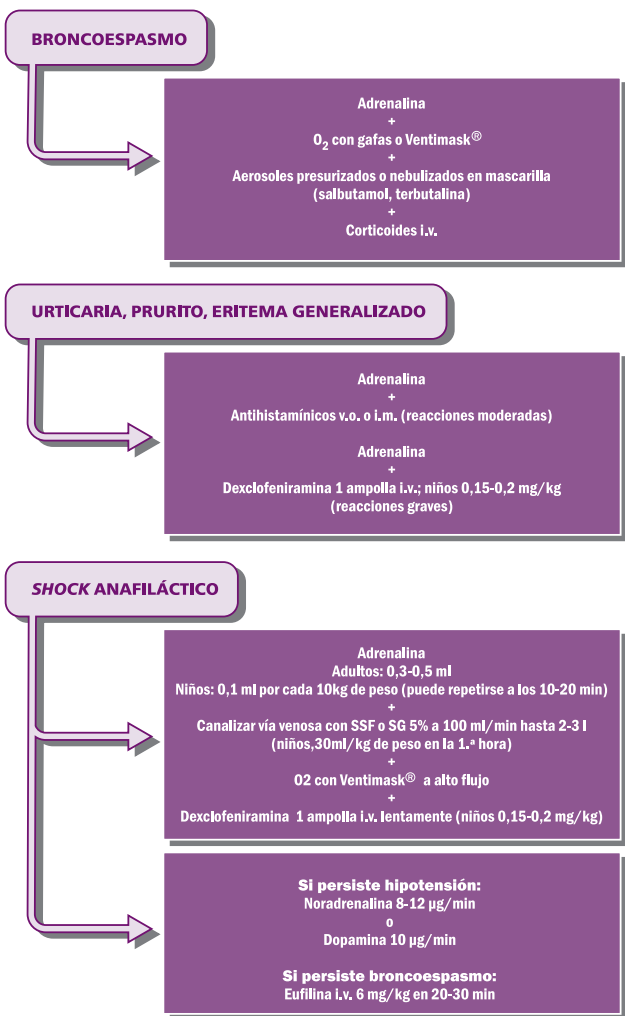


Figura 1. Tratamiento según clínica presentada.

i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; SG 5%, suero glosado al 5%;
SSF, suero salino fisiológico; v.o., vía oral.

UNIDADES DE INMUNOTERAPIA

Para conseguir los objetivos de eficacia y seguridad de la ITE, es imprescindible que su administración se lleve a cabo de manera controlada y monitorizada en lo que se conocen como “unidades de inmunoterapia”¹³.

En función del riesgo que pueda tener el paciente y del ámbito donde se localicen los tratamientos, podemos diferenciar tres tipos de unidades, tal como se muestra en las tablas VIII, IX y X.

Tabla VIII. Dotación de unidad clínica para la administración de inmunoterapia de riesgo

PERFIL DE UNIDAD BÁSICA PARA ADMINISTRACIÓN DE INMUNOTERAPIA (Pacientes con riesgo clínico o tratamientos experimentales de riesgo alto)

| | |
|-----------------|---|
| Ámbito | Hospitalario |
| Atención | Especializada en Alergología y Cuidados Intensivos |
| Dotación | > Laringoscopia directa > Equipo de traqueotomía |
| | > Cardioversión > Inyección intracardiaca |

Tabla IX. Dotación de unidad clínica para la administración de inmunoterapia en fase de mantenimiento

PERFIL DE UNIDAD CLÍNICA PARA ADMINISTRACIÓN DE INMUNOTERAPIA DE RIESGO (Fase de mantenimiento)

| | |
|-----------------|--|
| Ámbito | Atención Primaria |
| Atención | Medicina de Familia. Policlínica sin Alergología |
| Dotación | > Espacio físico para observación de pacientes > Frigorífico > Sistema informático de recogida de datos para inmunoterapia > Sistema de recogida de datos para reacciones y comunicación > Medicación para tratar reacciones > Solución salina y expansores > Material para inyección SC, i.m. e i.v. > Equipo de ventilación manual tipo AMBU > Equipo de oxigenoterapia y aspiración > Fonendoscopia y esfigmomanómetro |

i.m., intramuscular; i.v, intravenosa; SC, subcutánea.

Tabla X. Dotación de unidad clínica para iniciar la administración de inmunoterapia o sin incidencias

PERFIL DE UNIDAD CLÍNICA ESPECIALIZADA PARA ADMINISTRACIÓN DE INMUNOTERAPIA (Fase de inicio de la inmunoterapia e incidencias)

| | |
|-----------------|--|
| Ámbito | Área especializada (hospitalaria o ambulatoria) |
| Atención | Especializada en Alergología |
| Dotación | <ul style="list-style-type: none">> Espacio físico para observación de pacientes> Frigorífico-congelador> Sistema informático de recogida de datos para inmunoterapia> Sistema de recogida de datos para reacciones y comunicación> Medicación para tratar reacciones> Solución salina y expansores> Material para inyección SC, i.m. e i.v.> Equipo de ventilación manual tipo AMBU> Equipo de oxigenoterapia y aspiración> Fonendoscopio y esfigmomanómetro |

i.m., intramuscular; i.v, intravenosa; SC, subcutánea.

INMUNOTERAPIA Y EMBARAZO

Como se ha mencionado anteriormente, el embarazo no se considera contraindicación para la continuidad de la ITE, pero en general, ésta no se debe comenzar durante la gestación¹⁴.

PERSPECTIVAS DE FUTURO DE LA INMUNOTERAPIA

Desde finales del siglo xx, estamos asistiendo a un mejor conocimiento de los extractos alérgicos para la ITE, así como al desarrollo de principios terapéuticos que abordan la respuesta alérgica desde otro ángulo, como serían:

- Uso de alérgenos recombinantes.
- Terapia con anti-IgE.
- Nuevos adyuvantes.

La tecnología de manipulación del ácido desoxirribonucleico (ADN) permite la obtención de proteínas que presenten la estructura y la función de alérgenos naturales, de forma que puedan desencadenar una reacción alérgica¹⁵. Los alérgenos recombinantes cumplen estos requisitos, y su utilización ya es un hecho en el diagnóstico *in vitro* de las enfermedades alérgicas. Aún hay poca experiencia sobre la ITE con moléculas recombinantes.

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante que se dirige contra el fragmento Fc de la IgE y consigue bloquear su unión al receptor de alta afinidad, lo que evita la liberación de mediadores. Está indicado principalmente en pacientes con asma moderada-grave de causa alérgica y con alto consumo de corticoides^{15,16}.

Se están desarrollando nuevos adyuvantes de la ITE, como los liposomas de colesterol, productos que proceden de microorganismos bacterianos que potenciarían y facilitarían la acción del alérgeno^{15,17}.

Bibliografía

1. Álvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica G, Durham S, Malling H, Valorvita E. EAACI Immunotherapy Task Force; Standards for practical allergen-specific immunotherapy; Allergy. 2006; 61(Suppl 82): 1-20.
2. Ojeda-Fernández P, Rodríguez-Fernández F, Casanovas M, García-Carbonel C. Manejo práctico de la inmunoterapia (I). En: Peláez A, Dávila IJ, editores. Tratado de Alergología. 1.ª ed. Madrid: Ergon; 2007.p 369-85.
3. Valorvita E. Capacity of specific immunotherapy in prevention of allergic asthma in children: The Preventive Allergy Treatment Study (PAT). J Investig Allergol Clin Immunol 1997; 7: 369-70.
4. Novembre E, Galli E, Landi F, Caffarelli C, Pifferi M, De Marco E, et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. J Allergy Clin Immunol 2004; 114: 851-7.

5. Bonifazi F, Jutel M, Bilo BM, Birnbaum J, Müller U. EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity Group. Prevention and treatment of Hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy*. 2005; 60: 1459-70.
6. Müller U, Mosbeck H. EAACI Position Paper: immunotherapy with Hymenoptera venoms. *Allergy*. 1993; 48: 36-46.
7. Wilson DR, Torres M, Durham SE. Sublingual Immunotherapy for allergic rhinitis: systemic review and metaanalysis. *Allergy*. 2005; 60: 4-12.
8. Fernández-Távora L, Guardia-Martínez P, Alonso-Díaz de Durana MD. Manejo práctico de la inmunoterapia (II). En: Peláez A, Dávila IJ, editores. *Tratado de Alergología*. 1.ª ed. Madrid: Ergon; 2007.p. 387-95.
9. Malling HJ, Weeck B. EAACI Immunotherapy position paper. *Allergy*. 1993; 48(Suppl 14): 9-35.
10. Frew AJ. Immunotherapy of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 712-9.
11. Bousquet J, Van Cauwenberge, P. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108: 1-315.
12. Bousquet J, Jockey RF, Malling HJ. WHO Position Paper Allergen immunotherapy: therapeutics vaccines for allergic diseases. *Allergy*. 1998; 44 (53): 2-42.
13. Tankersley MS, Butler KK, Butler WK, Goetz DW. Local reactions during allergen immunotherapy do not require dose adjustment. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 106: 840-3.
14. Tabar AI, Ferrer A, García I, Cimarra M. Seguridad de la inmunoterapia. En: Peláez A, Dávila IJ, editores. *Tratado de Alergología*. 1.ª ed. Madrid: Ergon; 2007. p. 355-67.
15. C. Moreno RI, Monsalve ML, Baeza JM, Zubeldia. Perspectivas de futuro de la inmunoterapia. En: Peláez A, Dávila IJ, editores. *Tratado de Alergología*. 1.ª ed. Madrid: Ergon; 2007. p. 397-412.
16. Walter S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 19(2).
17. Francis JN, Durham SR. Adjuvants for allergen immunotherapy: experimental results and clinical perspectives. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004; 4(6): 543-8.

SITUACIONES ESPECIALES: GESTACIÓN Y SENECTUD

Aldo Iparraguirre Castro

SUPERVISOR: Juan Blanco Carmona

Sección de Alergología
Complejo Asistencial de Burgos. Burgos

GESTACIÓN Y ALERGIA

El embarazo conlleva consideraciones especiales en la evolución y tratamiento de la patología alérgica. De entre estas enfermedades, el asma en la gestación ha sido la más estudiada. Sobre los aspectos terapéuticos debemos observar el potencial efecto adverso de la medicación sobre el feto y si el embarazo altera la biodisponibilidad de la medicación.

Gestación y asma

El asma se presenta en el 3-8% de los embarazos¹. La influencia de la gestación sobre el curso del asma es variable. Los diferentes estudios coinciden en que aproximadamente el 35% empeoran, el 28% mejoran y el 33% siguen igual, si bien se produce una pérdida del 4% en el seguimiento². El grado de control del asma previa al embarazo es importante; un asma grave tiene más riesgo de empeorar. En las mujeres en que sucede esto los síntomas se incrementan entre las 29 y las 36 semanas de ges-

tación. El trabajo del parto no suele complicarse con crisis asmáticas y en las siguientes gestaciones el asma tiende a seguir el mismo curso que en la primera³.

Debemos considerar los cambios que el embarazo produce sobre la fisiología respiratoria para que no sean interpretados como anormales. Existe una tendencia a la alcalosis respiratoria con una presión parcial del oxígeno (pO_2) entre 100 y 106 mm Hg y una presión parcial del dióxido de carbono (pCO_2) entre 28 y 30 mm Hg, por lo que valores de gases arteriales de $pO_2 < 70$ o $pCO_2 > 35$ representarían un mayor compromiso. Además, aumenta el volumen corriente, y disminuye el volumen residual y la capacidad funcional residual. Es común la sensación disneica durante el embarazo en un significativo porcentaje de gestantes sanas. El volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1) y el cociente entre el FEV_1 y la capacidad vital forzada (FVC) no sufren variaciones³.

Por otro lado, se ha señalado un aumento entre el 15% y el 20% de las complicaciones del embarazo y parto en las mujeres asmáticas, y de hasta el 30% en el asma grave. Como causas, se han postulado el pobre control del asma que sometería al feto a hipoxia en las exacerbaciones y aspectos relacionados con el uso inadecuado de la medicación.

La seguridad de la medicación para el asma durante el embarazo se basa en estudios en humanos y animales. Si se consideran las limitaciones éticas en la obtención de evidencia, es útil la clasificación de la Food and Drug Administration sobre potenciales efectos adversos de la medicación durante el embarazo (tabla I). En la actualidad la mayoría de los fármacos para el asma se pueden utilizar durante la gestación (tabla II) siguiendo las premisas de que se deben usar adecuadamente, de que no se deben utilizar los que sean innecesarios y de que un buen control del asma beneficia a la madre y al feto⁴. El tratamiento de la crisis aguda no difiere del de la no gestante, pero es importante la monitorización fetal. Sobre la medicación ginecológica en el parto y en el postparto en una mujer asmática, la oxitocina es el fármaco de elección y, en caso de ser necesario, también se recomiendan los análogos de las prosta-

Tabla I. Categorías de la Food and Drug Administration (FDA) sobre los potenciales efectos adversos de la medicación durante el embarazo

| Categoría FDA | Interpretación |
|---------------|--|
| A | Estudios adecuados y bien controlados en mujeres gestantes no demuestran riesgo para el feto |
| B | No hay evidencia de riesgo en humanos: a pesar de que en estudios en animales se encontró riesgo, en estudios humanos no se encontró o bien no han sido hechos adecuados estudios en humanos. No obstante, los estudios con animales son negativos |
| C | El riesgo no puede ser excluido: los estudios en humanos son escasos y los estudios con animales demuestran riesgo fetal o son escasos también. Sin embargo, el beneficio potencial podría justificar el riesgo potencial |
| D | Existe evidencia de riesgo: estudios o datos postventa al público muestran riesgos para el feto. Sin embargo, los beneficios potenciales podrían valorarse con el riesgo |
| X | Contraindicado en el embarazo |

glandinas (prostaglandina E2) aunque se debe evitar la prostaglandina F2- α , ya que puede causar broncoconstricción.

Gestación y rinitis

La rinitis alérgica no afecta directamente al embarazo⁵, aunque sí podría influir sobre un asma preestablecida. Su curso es variable, al igual que el del asma, y concuerda con la evolución de ésta en la gestación. Es importante el diagnóstico diferencial con otros tipos de rinitis no alérgica, sinusitis y con la rinitis propia de la gestante. El tratamiento es similar al realizado antes del embarazo, por lo que deben considerarse las recomendaciones de su uso (tabla II).

Inmunoterapia y gestación

No se recomienda iniciar la inmunoterapia (ITE) durante el embarazo debido al riesgo de una reacción sistémica. Se han

Tabla II. Lista de medicamentos para el control del asma y otras patologías alérgicas clasificados de acuerdo a las categorías de la FDA para su uso en el embarazo

| Tipo de medicación | Nombre del medicamento | Categoría FDA |
|---------------------------------|-----------------------------|---------------|
| Agonistas β -adrenérgicos | Terbutalina | B |
| | Salbutamol | C |
| | Adrenalina | C |
| | Salmeterol | C |
| Corticoides | Prednisona (sistémica) | B |
| | Metilprednisona (sistémica) | C |
| | Budesonida (inhalada) | B |
| | Triancinolona (inhalada) | C |
| | Fluticasona (Inhalada) | C |
| | Beclometasona (inhalada) | C |
| Cromoglicatos | Cromolin sódico | B |
| | Nedocromil | B |
| Antileucotrienos | Zafirlukast | B |
| | Montelukast | B |
| Metilxantinas | Teofilina | C |
| Fármacos anticolinérgicos | Bromuro de ipratropio | B |
| Antihistamínicos | (Dex) clorfeniramina | B |
| | Cetirizina | B |
| | Loratadina | B |
| | Fexofenadina | C |
| Descongestionantes | Pseudoefedrina | C |

reportado abortos después de reacciones anafilácticas debidas a ITE⁶. Sin embargo, la evidencia apoya continuar con la ITE ya iniciada antes de la gestación con los cuidados adecuados.

Urticaria y angioedema en la gestación

Generalmente, la urticaria y el angioedema (AE) están causados por etiologías previamente establecidas. Así, la urticaria limitada al embarazo raramente ocurre, por lo que como explicación se ha propuesto la sensibilización a hormonas endógenas. Los diagnósticos diferenciales de estas entidades serían: la erupción

polimórfica del embarazo, el prurito y prurigo del embarazo, la dermatitis papulosa del embarazo y la dermatitis autoinmune por progesterona. Los antihistamínicos siguen siendo los fármacos de elección para su tratamiento (tabla II).

En la mujer gestante que padece AE por déficit del inhibidor de C1 esterasa está contraindicado el uso de andrógenos. Si precisa profilaxis, se aconseja el uso de ácido tranexámico y, en los casos más graves, tratamiento sustitutivo permanente con el inhibidor de C1. Las crisis graves que se produzcan durante el embarazo deben tratarse con este concentrado, igual que en las mujeres no gestantes.

Anafilaxia y gestación

La prevalencia de la anafilaxia en el embarazo es poco frecuente. El feto se encuentra relativamente protegido, ya que la placenta no permite el paso de anticuerpos de la inmunoglobulina (Ig) E y, además, cuenta con mecanismos de protección frente a la hipoxia. Sin embargo, la insuficiencia respiratoria e hipotensión pueden tener resultados catastróficos para el mismo.

Además de los alérgenos comunes, debemos recordar aquellos a los que las gestantes pueden estar expuestas: látex, anestesia epidural y general, Ig humana anti-D, IgG, oxitocina, etc. El tratamiento de la anafilaxia es el mismo que en las mujeres no gestantes. A pesar de que algunos estudios relacionan la adrenalina con un aumento de las malformaciones fetales⁷, la carencia de más evidencia y de sustitutos efectivos hace que su uso sea obligatorio en el tratamiento de la anafilaxia.

ALERGIA Y SENECTUD

Aunque la prevalencia de síntomas alérgicos, de niveles de IgE y de la positividad de los *prick test* declinan desde la niñez a la vejez, el 25% de los adultos mayores de 65 años presentan al menos un *prick test* positivo y aumenta al 75% en ancianos as-

máticos, en los que son predominantes los alérgenos de interior (ácaros, perro, gato y cucaracha)⁸. En cuanto al tratamiento, deberemos poner especial atención a la aparición de efectos secundarios a los fármacos utilizados, a la posible interferencia con otros medicamentos que el paciente esté tomando y a la existencia, más frecuente en estas edades, de patologías asociadas, tales como insuficiencia renal o hepática, que impliquen modificaciones en su utilización.

Asma y senectud

El asma en adultos mayores de 65 años se presenta en alrededor del 4-8%, pero factores como su coexistencia con enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, insuficiencia cardíaca, reflujo gastroesofágico, compresiones de la vía aérea por procesos tumorales y disfunción de la musculatura respiratoria, entre otras comorbilidades, hacen que ésta sea infravalorada y subdiagnosticada⁹. Estas enfermedades pueden dificultar el control del asma subyacente si no reciben un tratamiento adecuado.

Sobre el diagnóstico del asma en el anciano, no existen diferencias con la del paciente adulto. La espirometría, la prueba de broncodilatación y el test de metacolina suelen ser adecuados para su evaluación, sin olvidar que hay que considerar las patologías asociadas y realizar, en caso de sospecha, los estudios necesarios para descartar o confirmar su existencia.

El tratamiento del asma en el anciano no difiere del realizado en otras edades con las siguientes consideraciones: se debe incidir en la verificación de una correcta técnica y en los dispositivos de inhalación adecuada para facilitar su administración correcta (ayuda de aerocámaras o mediante aerosoles) y disminuir el número de factores irritantes (por ejemplo, tabaco y humos), el número de dosis puntuales de corticoides sistémicos, y el de las dosis adecuadas diarias de corticoides inhalados, ya que las dosis altas se han relacionado con disminución de la densidad ósea e incremento del riesgo de fracturas¹⁰. Respecto a los broncodila-

tadores de corta y larga acción usados en ancianos, si bien se siguen las mismas pautas que en adultos, hay estudios que cuestionan la seguridad de los de larga acción y recomiendan que en el anciano se usen dosis limitadas a 50 µg para salmeterol y 12 µg para formoterol para disminuir el riesgo cardiovascular.

Los antileucotrienos podrían ayudar a disminuir las dosis de corticoides inhalados en aquellos pacientes con riesgo de complicaciones (osteoporosis, úlcera péptica, glaucoma, etc.). Se ha considerado como contraindicación el uso de β-bloqueantes en el asma. Esta situación se da con frecuencia en el anciano debido al beneficio demostrado en el paciente con cardiopatía isquémica. Actualmente se están realizando estudios en pacientes ancianos con asma y cardiopatía tratada con β-bloqueadores cardioselectivos, pero los resultados no son concluyentes para el asma moderada y grave.

Rinitis en el anciano

El diagnóstico de la rinitis alérgica suele requerir realizar el diagnóstico diferencial con las diferentes rinitis no alérgicas que son más frecuentes en el anciano: la vasomotora, por hipotiroidismo, medicamentosa (por antihipertensivos, psicofármacos, etc.), por alcoholismo, estructurales y tumorales. El tratamiento suele ser el mismo que en el adulto.

Inmunoterapia y senectud

La edad mayor de 50 años ha sido considerada una contraindicación relativa para iniciar ITE y son pocos los trabajos realizados en grupos de pacientes ancianos para llegar a resultados concluyentes¹¹. Algunos estudios muestran que la ITE mejora los síntomas alérgicos en pacientes mayores de 50 años e incluso algún trabajo señala que es posible en pacientes con riesgo de anafilaxia por picadura de himenópteros, a pesar del uso concomitante de β-bloqueantes¹².

Urticaria y senectud

Cabe resaltar el aumento de la prevalencia de urticaria crónica a medida que avanza la edad. La urticaria crónica en el paciente mayor de 60 años no parece asociarse a una patología grave y la mayoría de pruebas complementarias son negativas. En diferentes estudios se ha observado una asociación con el hallazgo de anticuerpos antitiroideos positivos y la sensibilización a *Anisakis simplex*¹³. El tratamiento se basa en el uso de antihistamínicos, y se debe poner especial atención a la aparición de efectos secundarios más frecuentes en esta población, como sedación, debilidad muscular, estreñimiento y retención urinaria, entre otros.

Anafilaxia y senectud

El tratamiento de la anafilaxia en el anciano es el mismo que en la población general, si bien deben tenerse en cuenta las comorbilidades, especialmente cardiovasculares, que pueden complicar el uso de adrenalina. El uso de β -bloqueantes provoca una menor respuesta al tratamiento¹⁴. El glucagón, administrado en un bolo de 1 mg seguido de una infusión de hasta 1 mg/hora, proporciona apoyo inotrópico para estos pacientes. No se les debe administrar vasopresores α -agonistas debido a la vasoconstricción por receptores α no contrarrestada.

Bibliografía

1. Murphy VE, Gibson PG, Smith R, Clifton VL. Asthma during pregnancy: mechanisms and treatment implications. *Eur Respir J*. 2005; 25: 731.
2. Schatz M, Harden K, Forsythe A. The course of asthma during pregnancy, post partum and with successive pregnancies: A prospective analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 1988; 81: 509-517.

3. Wise RA, Polito AJ, Krishnan V. Respiratory physiologic changes in pregnancy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2006; 26: 1.
4. Gluck JC, Gluck PA. Asthma controller therapy during pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2005; 192, 369-80.
5. Somoskovi A, Bartfai Z, Tamasi L, Kocsis J, Puho E, Czeizel AE. Population-based case-control study of allergic rhinitis during pregnancy for birth outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006; 24.
6. A Guide to Asthma during during Pregnancy. Asthma and Allergy Network Mothers of Asthmatics (AANMA), 2003.
7. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth defects and drugs in pregnancy. Littleton, Massachusetts: PSG Publishing Co Inc; 1977.
8. Bakos N, Schöll I, Szalai K, Kundi M, Untersmayr E, Jensen-Jarolim E. Risk assessment in elderly for sensitization to food and respiratory allergens. *Immunology Letters.* 2006; 107(1): 15-21.
9. Bellia V, Battaglia S, Catalano F, Scichilone N, Incalzi RA, Rengo F, et al. Aging and disability affect misdiagnosis of COPD in elderly asthmatics: the SARA study. *Chest.* 2003; 123: 1066-72.
10. Hubbard R, Tattersfield A, Smith C, West J, Smeeth L, Fletcher A. Use of inhaled corticosteroids and the risk of fracture. *Chest.* 2006; 130: 1082.
11. Brasó JV, Jorro G, editores. Manual de alergia clínica. Barcelona: Masson; 2003.
12. Müller UR, Haeberli G. Use of Beta-blockers during immunotherapy for Hymenoptera venom allergy. *J. Allergy Clin Immunol.* 2005; 115: 606-10.
13. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, Bamberger E, Sabo E, Panasoff J, et al. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy.* 2004; 59(8): 869-73.
14. Tabar AI, Ferrer A, García I, Cimarra M. Seguridad de la inmunoterapia. En Pe-láez A, Dávila JJ, editores. Tratado de Alergología (vol. I). 1.^a ed. Madrid: Ergon; 2007. p. 355-68.

CALIDAD DE VIDA EN LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Jesús González Cervera, Darío Antolín Amérigo

SUPERVISOR: Moisés Sánchez Cano

Servicio de Alergología
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, la mejora de las prestaciones sociales, en especial en el ámbito sanitario de los países desarrollados, ha contribuido a la modificación del concepto de salud. Según la Organización Mundial de la Salud, se define como el estado de completo bienestar a nivel físico, psíquico y social, y no meramente como la ausencia de enfermedad. Estos cambios hacen que sea necesaria la existencia de nuevos indicadores para la medición de la salud, entre los que se deben incluir el análisis del estado de la misma y la utilidad que el paciente hace de ésta y la satisfacción que le produce. La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) es el componente de calidad de vida global, determinado principalmente por la salud del individuo influenciado por las intervenciones médicas.

CUESTIONARIOS DE CALIDAD DE VIDA

Se trata de los instrumentos necesarios para la medición de la CVRS. Deben ser fiables y sensibles para su desarrollo y posterior validación, y deben cumplir varios criterios:

- Medir las funciones física y emocional.
- Reflejar las áreas importantes para los pacientes.
- Proporcionar una puntuación que pueda ser usada estadísticamente.
- Aportar resultados reproducibles.
- Responder a los cambios clínicos por pequeños que sean.
- Ser relativamente corto para optimizar su utilidad.
- Ser instrumentos discriminativos: deben poder diferenciar entre pacientes con diversos niveles de afectación en un momento concreto.
- Tener propiedades evaluativas: tienen que poder evaluar cambios en la afectación a lo largo del tiempo.

Hay dos tipos de cuestionarios:

- Genéricos: son mediciones generales del estatus de salud y desempeñan un papel importante en la valoración global de la CVRS, puesto que permiten conocer cualitativa y cuantitativamente qué aspectos de ésta están afectados en comparación con la de la población general, de la que existen valores de referencia (por ejemplo, el *Sickness Impact Profile* y los *Medical Outcomes Study Short Form-36 y 12* [SF-36 y SF-12, respectivamente]). Asimismo, permiten la comparación de la afectación de una determinada enfermedad con patologías diferentes. Su mayor inconveniente es la falta de sensibilidad para detectar cambios en la CVRS¹.
- Específicos: aunque están concebidos para detectar con mayor sensibilidad que los genéricos los cambios para una enfermedad concreta, no nos permiten, sin embargo, comparar con otras enfermedades. Responden más sensiblemente a los cambios que los genéricos. Los cuestionarios pueden ser adaptados a poblaciones concretas² (tabla I).

Tabla I. Cuestionarios sobre calidad de vida relacionada con la salud frecuentemente usados en España según patología

| Rinitis alérgica | Asma | Cutánea | Alimentos |
|------------------|-------|---------|-----------|
| SF-36, SF-12 | AQLQ | DLQI | FAQL-PBQ |
| RQLQ | SF-36 | SD-29 | |
| ESPRINT | PAQLQ | | |

AQLQ, *Asthma Quality of Life Questionnaire*; DLQI, *Dermatology Life Quality Index*; EPRINT, Estudio de la calidad de vida en pacientes con rinoconjuntivitis; FAQL-PBQ *Food Allergy Quality of Life - Parental Burden Questionnaire*; PAQLQ, *Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire*; RQLQ, *Rhinitis Quality of Life Questionnaire*; SF-12, *Medical Outcomes Study Short Form-12*; SF-36, *Medical Outcomes Study Short Form-36*; SD-29, *Skindex-29*.

INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS

Resulta fundamental la interpretación de los datos obtenidos de los cuestionarios de la CVRS. Para realizarla se emplea la denominada “diferencia mínima importante”, definida como la diferencia más pequeña en la puntuación de un dominio de interés que los pacientes perciben como beneficiosa y que, en ausencia de efectos secundarios o excesivo coste, provocaría un cambio en el tratamiento. Sin embargo, los pacientes pueden experimentar cambios importantes en su CVRS sin que se produzcan en sus índices clínicos.

CALIDAD DE VIDA EN LA RINITIS ALÉRGICA

La rinitis alérgica (RA) ha sido una patología infravalorada al no suponer riesgo vital. Sin embargo, esto ha cambiado en la última década debido el impacto de la RA en la calidad de vida de los pacientes.

Se dispone de cuestionarios genéricos, como el SF-36 (el más usado) y el SF-12, que han objetivado el deterioro de la CVRS en pacientes con RA respecto a sujetos sanos y han demostrado su utilidad en la evaluación del cambio de la CVRS tras recibir tratamiento³. Existen cuestionarios específicos como el *Rhinoconjuntivitis Quality of Life Questionnaire* (RQLQ, el más utilizado) tradu-

cido y validado al español. Por otra parte, el Estudio de la calidad de vida en pacientes con rinoconjuntivitis, conocido como ESPRINT, es un cuestionario para RA en lengua española, de reciente validación. La combinación de cuestionarios (genéricos y específicos) podría mejorar la validez de las mediciones de la CVRS, en términos de sensibilidad.

Calidad de vida y enfermedades concomitantes en la rinitis

Gran parte de los pacientes asmáticos padecen rinitis concomitante, con una consiguiente limitación mayor de su calidad de vida. Por ello se ha creado un cuestionario específico para asma y rinitis, el RINASTHMA⁴.

Aplicaciones de los cuestionarios

En la guía *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA), la gravedad de la rinitis, y por extensión de su tratamiento, no está determinada en función de los síntomas, sino por el impacto de la enfermedad en la vida diaria. Se han utilizado mediciones de la CVRS para evaluar la eficacia de tratamientos como el omalizumab⁵ o inmunoterapia⁶, para estudiar el impacto económico e incluso en las funciones cognitivas y productividad de la enfermedad. Se ha objetivado mejoría significativa de la CVRS cuando el paciente es tratado por un especialista en alergia respecto a un médico de Atención Primaria. La RA es, junto a la depresión, una de las causas más frecuentes de baja laboral. Una de las limitaciones de los cuestionarios sobre la CVRS es que las percepciones de los pacientes pueden cambiar a lo largo del tiempo en función de situaciones socioeconómicas o psicológicas diferentes. Existen limitaciones como son la ausencia de instrumentos estandarizados en el idioma y en la cultura del médico, la escasez de cuestionarios específicos para determinados aspectos de la enfermedad o la proliferación excesiva de cuestionarios que pueden dar información redundante.

CALIDAD DE VIDA EN EL ASMA

El hecho de padecer asma supone el doble de probabilidad de tener la calidad de vida deteriorada, medida a través de cuestionarios genéricos. La información que proporcionan los cuestionarios sobre la CVRS es diferente de la que proporcionan los síntomas y los valores espirométricos, por lo que son métodos complementarios y, combinados, proporcionan una visión más global del paciente.

Cuestionarios sobre calidad de vida relacionada con la salud en el asma

El de mayor difusión y aceptación es el *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ) de Juniper⁷. En lo relativo al asma infantil está el *Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire* (PAQLQ), cuya utilidad se ha probado de los 7 a los 17 años. Este cuestionario cuenta con la característica de permitir que el paciente seleccione las actividades más representativas.

Los cuestionarios sobre CVRS evalúan el efecto beneficioso que tienen los programas de educación y rehabilitación en los asmáticos; valoran el impacto que tiene la enfermedad en los familiares y relacionan factores farmacoeconómicos y de coste-eficacia. Sus limitaciones, sin embargo, son la edad y las enfermedades concomitantes.

A través de ellos se ha observado que los corticoides inhalados en el asma ejercen un claro efecto positivo sobre la CVRS⁸ y que las mujeres de edad con menores ingresos económicos y bajo nivel educativo tienen un mayor deterioro en su CVRS⁹.

En definitiva, los cuestionarios valoran el impacto global de la enfermedad y presentan una muy buena correlación con el nivel de gravedad del asma.

PATOLOGÍA ALÉRGICA CUTÁNEA

Los factores psicológicos y psiquiátricos juegan un papel importante en, al menos, el 30% de las afectaciones dermatológicas. El impacto que la enfermedad cutánea ocasiona sobre la CVRS es un elemento clave capaz de predecir la morbilidad psiquiátrica¹⁰. Entre los cuestionarios más destacados se encuentran el *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), *Skindex-29* (SD-29) y *Dermatology-Specific Quality of Life* (DSQL).

Las principales patologías alérgicas cutáneas que influyen sobre la CVRS son:

- Dermatitis atópica: la gravedad clínica de la enfermedad guarda relación con la afectación de la CVRS. Es la patología cutánea crónica más frecuente en la edad pediátrica, y afecta no sólo al propio paciente, sino también a su entorno familiar. Entre los cuestionarios usados se encuentran el *Parents Index of Quality of Life in Atopic Dermatitis* (PIQoL-AD).
- Urticaria crónica (UC): su impacto sobre la CVRS a menudo se infravalora. Produce una afectación sobre la CVRS mayor que la patología alérgica respiratoria. El *Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire* (CU-QoL) es el primer cuestionario específico validado para la UC.
- Dermatitis de contacto: se ha hallado que la gravedad de la afectación guarda relación con el nivel de deterioro de la CVRS. Los niveles más altos de afectación sirven como predictivos de enfermedades psiquiátricas concomitantes. Factores como la duración de la enfermedad, la asociación con la dermatitis atópica, la edad o el sexo no influyen sobre el impacto que la dermatitis de contacto produce sobre la CVRS.

ALERGIA A LOS ALIMENTOS

Según datos recogidos en *Alergológica 2005*, los pacientes con alergia a alimentos (AA) tienen una percepción de su calidad

de vida inferior a la del 75% de la población española de su edad y sexo, tanto en la escala física como en la mental. El primer cuestionario específico es el *Food Allergy Quality of Life - Parental Burden Questionnaire* (FAQL-PBQ). Se ha demostrado que la calidad de vida se ve notablemente más afectada cuando la AA se asocia con sensibilización a más de dos alimentos.

ANAFILAXIA

Únicamente se dispone de un instrumento capaz de medir la CVRS en pacientes que hayan presentado reacciones alérgicas graves por alergia a las picaduras de los himenópteros, a través del cual se ha observado una marcada disminución de la CVRS y una clara mejoría de la misma tras recibir tratamiento con inmunoterapia específica.

CONCLUSIONES

Numerosos estudios demuestran que los cuestionarios de calidad de vida son instrumentos que resultan imprescindibles, sencillos, rápidos y económicos a la hora de decidir el tratamiento óptimo de la patología alérgica, ya que aportan una visión global de la gravedad de la misma.

En resumen, los cuestionarios de CVRS son aplicables para:

- Evaluar pacientes individuales en la práctica clínica habitual.
- Estudiar poblaciones, ya sean generales o con una enfermedad específica, con el fin de planificar, asignar recursos, evaluar políticas sanitarias y comparar poblaciones.
- Valorar el impacto de la enfermedad en correlación con su gravedad.
- Diseñar ensayos clínicos, ya que su utilización resulta indispensable actualmente.

1. Peláez A, Dávila JJ. Tratado de Alergología de la SEAIC. En: Tomo II. Capítulo 82. Calidad de vida en las enfermedades alérgicas. Colás Sanz C, de la Hoz Caballer MB, Rodríguez Rodríguez M, Roger Reig A. p. 1709-34.
2. Sanjuás C. Medición de la calidad de vida: ¿cuestionarios genéricos o específicos? Arch Bronconeumol 2005; 41: 107-9.
3. Newacheck PW, Stoddard JJ. Prevalence and impact of multiple childhood chronic illnesses. J Pediatr. 1994; 124: 40-8.
4. Baiardini I, Pasquali M, Giardini A, Specchia C, Passalacqua G, Venturi S, et al. Rinasthma: a new specific QoL questionnaire for patients with rhinitis and asthma. Allergy. 2003; 58: 289-94.
5. Sullivan SD, Turk F. An evaluation of the cost-effectiveness of omalizumab for the treatment of severe allergic asthma. Allergy. 2008; 63(6): 670-84.
6. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. Allergy. 2007; 62(8): 943-8.
7. Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, Griffith LE. Determining a minimal important change in a disease-specific quality of life questionnaire. J Clin Epidemiol. 1994; 47: 81-7.
8. Mahajan P, Okamoto LJ, Schaberg A, Kellerman D, Schoenwetter WF. Impact of fluticasone propionate powder on health-related quality of life in patients with moderate asthma. J Asthma. 1997; 34: 227-34.
9. Ford ES, Mannino DM, Redd SC, Moriarty DG, Mokdad AH. Determinants of quality of life among people with asthma: findings from the Behavioral Risk Factor Surveillance System. J Asthma. 2004; 41: 327-36.
10. Gupta MA, Gupta AK. Psychiatric and psychological co-morbidity in patients with dermatologic disorders: epidemiology and management. Am J Clin Dermatol. 2003; 4: 833-42.

FARMACOTERAPIA: ANTIHISTAMÍNICOS, ANTILEUCOTRIENOS Y ANTIINMUNOGLOBULINA E

Carmen Blanco Alberca

SUPERVISORA: Rosa de la Fuente Prieto

Servicio de Alergología
Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid

ANTIHISTAMÍNICOS

Introducción

Los antihistamínicos son los fármacos más empleados en el tratamiento de las enfermedades alérgicas y se encuentran entre los medicamentos más prescritos a la población general. Los antihistamínicos clásicos o de primera generación se utilizan en el tratamiento de las enfermedades alérgicas con buena eficacia terapéutica, pero presentan como inconveniente una baja especificidad de actuación sobre los receptores H₁, que conducen a sedación y otros efectos anticolinérgicos, antiserotoninérgicos o antidopaminérgicos. Los antihistamínicos de segunda generación o no sedativos son un grupo de fármacos introducidos en el mercado a partir de la década de los años ochenta, y que comparten las propiedades de una acción más selectiva sobre receptores H₁ y sedación mínima o ausente.

Mecanismo de acción

La histamina es una amina biológica abundante en los basófilos, en los mastocitos y en otras células. Ejerce sus funciones a través de tres tipos de receptores tisulares: H1, H2 y H3. Los receptores H1 están presentes en el cerebro y en el músculo liso bronquial, son responsables de la broncoconstricción, de la activación de los nervios aferentes vagales de las vías aéreas y de los receptores de la tos, del aumento de la permeabilidad vascular y de las manifestaciones de irritación local, como prurito o dolor. Los receptores H1 también son responsables, al menos en algún grado, de la liberación de mediadores de la inflamación y del reclutamiento de células inflamatorias¹. Los receptores H2 están presentes en la mucosa gástrica, en el útero y en el cerebro, y los H3, en el cerebro y en el músculo liso bronquial. Los antihistamínicos son antagonistas competitivos reversibles de la histamina, de modo que bloquean los receptores de la misma, en especial los H1 (sobre los receptores H2 y H3 tienen con poco efecto).

Químicamente, la histamina está compuesta por un anillo imidazólico y una cadena lateral etilamina; los antihistamínicos típicos poseen también esta cadena lateral de etilamina, necesaria para la afinidad con los receptores. Las características estructurales de los antagonistas de los receptores H1 se han empleado para clasificarlos en seis grupos químicos: etanolaminas, etilendiaminas, alquilaminas, fenotiazinas, piperazinas y piperidinas² (tabla I).

Indicaciones

Los antihistamínicos son los medicamentos de primera elección en el tratamiento de la rinoconjuntivitis alérgica estacional y perenne³ y mejoran el prurito nasocular, la rinorrea, el lagrimeo y los estornudos. Sin embargo, su eficacia es menor en el control de la obstrucción nasal.

En el asma bronquial, no son eficaces administrados en monoterapia; en cambio, algunos estudios han demostrado su efec-

Tabla I. Clasificación de los antihistamínicos H1
(Compuestos comercializados más importantes de cada grupo químico)

| Grupo químico | Compuestos clásicos | Compuestos de 2.ª generación |
|---------------------------------------|---|---|
| Alquilaminas | Dexclorfeniramina Triprolidina Dimetindeno | Acrivastina |
| Etanolaminas | Difenhidramina Dimenhidrinato Doxilamina Carbinoxamina Clemastina | |
| Etilendiaminas | Alimemazina Prometazina | |
| Fenotiazinas | Cinarizina Flunarizina Meclozina Hidroxicina | Mequitazina |
| Piperazinas | Azatadina Ciproheptadina Ketotifeno | Oxatomida Cetirizina Levocetirizina |
| Piperidinas | | Loratadina |
| • Derivados de azatadina | | Desloratadina |
| • Derivados o análogos de terfenadina | | Terfenadina Fexofenadina Ebastina Rupatadina |
| • Piperidín-benzimidazoles | | Astemizol Mizolastina Bilastina |
| • Otras | | Levocabastina |
| Derivados de italizinona | | Azelastina |

tividad si se utilizan combinados con otros agentes, como los antileucotrienos⁴⁻⁶. La indicación más probable en pacientes asmáticos es la presencia de patologías concomitantes como rinitis, dermatitis y/o urticaria⁷. Se ha investigado el efecto profiláctico de antihistamínicos como la cetirizina, la loratadina y el ketotifeno en el desarrollo de asma en niños con dermatitis atópica con resultados muy prometedores⁸⁻¹⁰.

En la urticaria y en el angioedema son útiles en aquellos casos en los que el mecanismo de producción es histaminadependiente. Se pueden utilizar en la anafilaxia, como terapia adyuvante a la adrenalina, y en la profilaxis de reacciones anafilactoides. En la dermatitis atópica se utilizan para el control del prurito^{10,11}.

Para más detalles sobre dosificación consulte el capítulo 31.

Efectos secundarios

Los antihistamínicos de primera generación tienen efectos sedativos, antiserotoninérgicos y anticolinérgicos, como somnolencia, ataxia, aumento de apetito, distonía, cefalea, midriasis, parestesias, depresión, visión borrosa, etc. La mayoría de los antihistamínicos (a excepción de la bilastina, la cetirizina, la fexofenadina, la desloratadina y la levocabastina) son metabolizados a nivel hepático por el sistema del citocromo P450. Por tanto, para prevenir la aparición de efectos secundarios e interacciones medicamentosas, hay que evitar la administración conjunta de antihistamínicos con primer paso hepático y fármacos que inhiban citocromo P450. La cardiotoxicidad es el efecto más grave, y se ha manifestado como alteraciones de la repolarización y arritmias ventriculares, sobre todo por antihistamínicos que bloquean los canales de potasio, como es el caso de la terfenadina y el astemizol¹²⁻¹³.

ANTILEUCOTRIENOS

Introducción

Los fármacos inhibidores de los leucotrienos, conocidos también con el nombre de "antileucotrienos" o antagonistas, han demostrado eficacia en el tratamiento del asma, razón por la que también se ha investigado su utilidad en la rinitis y en la urticaria crónica. En la actualidad sólo cuatro de estos productos están comercializados en el mercado mundial: el zileutón (Estados Uni-

dos), el pranlukast (Japón), y el montelukast y el zafirlukast (en múltiples países, entre ellos España).

Mecanismo de acción

Estos fármacos pueden actuar de dos formas: bloqueando el receptor de los leucotrienos o inhibiendo su síntesis. Los fármacos disponibles bloquean el receptor de los leucotrienos subtipo I, implicado en el incremento de la permeabilidad vascular, en el quimiotactismo y en la contracción del músculo liso de la vía aérea. Sólo existe un fármaco comercializado, el zileutón, que inhibe la síntesis de leucotrienos, como consecuencia de la inhibición de la 5-lipoxigenasa.

Indicaciones

En nuestro país se comercializan el montelukast y el zafirlukast. Se administran por vía oral y producen una mejoría de la función pulmonar, disminuyen las exacerbaciones y permiten reducir la dosis de corticoides inhalados. A diferencia de los agonistas β -adrenérgicos, no se desarrolla tolerancia. La última revisión de la *Global Initiative for Asthma* (GINA), en el 2006, recomienda su uso en el asma leve persistente como monoterapia alternativa a corticoides inhalados, y en el asma moderada y severa, añadidos al tratamiento habitual, tanto en adultos como en niños en edades escolar y preescolar, también en el asma inducida por ejercicio y en asma con intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos¹⁴.

Los detalles sobre la dosificación pueden verse en el capítulo 31.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios más frecuentes son cefalea, náuseas, diarrea, tos, congestión nasal y elevación de las transaminasas. Se han publicado informes que relacionan el tratamiento

con antileucotrienos con la aparición del síndrome de Churg-Strauss, sin que haya sido posible demostrar un efecto directo de éstos en el comienzo de la vasculitis; la explicación más aceptada es un efecto de desenmascaramiento del síndrome al disminuir la dosis de corticoides¹⁵.

TRATAMIENTO CON ANTIINMUNOGLOBULINA E

Introducción

La inmunoglobulina E (IgE) es una pieza crucial en las reacciones alérgicas tanto inmediatas como tardías. Por este motivo, en los últimos años se buscan tratamientos capaces de modificar la unión de la IgE con sus receptores específicos. Diversos estudios demostraron que la administración de anticuerpos anti-IgE policlonales disminuía las cifras de IgE en ratones, pero la utilización en humanos produjo efectos secundarios indeseables que descartan su administración¹⁶. Así, los estudios se dirigieron a obtener anticuerpos monoclonales quiméricos o humanizados, de los cuales el más estudiado hasta el momento es el rhuMAb E-25, conocido con el nombre de "omalizumab" y cuyo uso ha sido autorizado en Estados Unidos y en Europa.

Mecanismo de acción

El omalizumab impide la unión de la IgE a sus receptores, tanto a los de alta como a los de baja afinidad. Sólo se une a la IgE circulante, por lo que se suelen formar complejos en forma de trímeros o hexámeros cíclicos de bajo peso molecular, lo que garantiza su solubilidad y evita el riesgo de precipitación y sus complicaciones.

Anti-IgE en el asma bronquial alérgica

Se han publicado varios estudios que analizan el efecto del omalizumab sobre pacientes con asma bronquial alérgica, la ad-

ministración se ha realizado por vía inhalada, subcutánea e intravenosa, con dosis que dependen del peso corporal y de los niveles de la IgE sérica¹⁷⁻²⁰. La heterogeneidad de estos estudios hace difícil valorar la relevancia clínica de los resultados. En la actualidad, el omalizumab ha demostrado ser eficaz en un grupo limitado de pacientes con asma grave persistente mediada por IgE, función pulmonar reducida y pruebas cutáneas positivas a alérgenos, reduciendo el número de exacerbaciones y de medicación concomitante. Al margen de este grupo limitado de pacientes, no ha demostrado ser eficaz. Los efectos adversos más frecuentes son molestias en la zona de inyección y cefaleas. Su elevado coste es otra de las limitaciones de su uso.

Anti-IgE en otras enfermedades

Existen varios estudios en la literatura médica que evalúan el efecto del omalizumab en pacientes con rinitis alérgica. En los casos de rinitis alérgica estacional se ha comprobado un descenso de la IgE sérica, un menor consumo de medicación y una disminución de síntomas nasales y/o oculares. Los resultados son similares en pacientes con rinitis alérgica perenne, aunque de menor potencia estadística²¹⁻²³. Hay pocos estudios en pacientes con dermatitis atópica y hasta el momento ha mostrado poca eficacia.

Bibliografía

1. Church Mk, Collinson AD, OkayamaY. H1-receptor antagonist: antiallergic effects in vitro. En: Simons FER, editor. Histamine and H1-Receptor antagonists in allergic diseases. New York: Marcel Dekker; 1996. p. 117-44.
2. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Antihistaminicos, uso sistémico. En: Catálogo de especialidades farmacéuticas 2001. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2001.

3. van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW, Wang DY, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy.* 2000; 55(2): 116-34.
4. American Academy of Allergy and Immunology: The use of antihistamines in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1988; 82(3 Pt 1): 481-2.
5. Holgate ST, Finnerty JP. Antihistamines in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83(2 Pt 2): 537-47.
6. Meltzer EO. To use or not to use antihistamines in patients with asthma. *Ann Allergy.* 1990; 64(2 Pt 2): 183-6.
7. Larsen JS. Do antihistamines have a role in asthma therapy? *Pharmacokinetics.* 2001; 21(3): 285-335.
8. Warner JO, Businco L, Casimir G, et al. Allergic factors associated with the development of asthma and influence of cetirizine on this progression in a double-blind randomized, placebo controlled trial: first results of ETAC (Early Treatment of the Atopic Child). *Pediatr Allergy Immunol.* 1998; 9(3): 116-24.
9. Bustos GJ, Bustos D, Romero O. Prevention of asthma with ketotifen in preasthmatic children: a three year follow-upstudy. *Clin Exp Allergy.* 1995; 25(6): 568-73.
10. Iikura Y, Nasipitz CK, Mikawa H, Talaricoficho S, Boba M, Nishima, et al. Prevention of asthma by ketotifen in infants with atopic dermatitis. *Ann Allergy* 1992; 68(3): 233-6.
11. Togias A. Mechanisms of nose-lung interaction. *Allergy* 1999; 54(Suppl 57): 94-105.
12. Rankin AC. Antihistaminicos no sedantes y arritmias cardiacas. *Lancet (ed. esp.)* 1998; 32: 125-6.
13. Bachert C, Kuna P, Zuberbier T. Bilastine in allergic rhinoconjunctivitis and urticaria. *Allergy* 2010; 65 (Suppl. 93): 1-13.
14. Global Initiative for Asthma. Strategy for Asthma Management and Prevention: Updated, 226.
15. Lilly CM, Churo A, Lazarovich M, Pauwels R, Hendeles L, Rosenwasser LJ, et al. Asthma therapies and Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109: 1-20.
16. Corominas M. Tratamiento de las enfermedades alérgicas con anticuerpos monoclonales anti-IgE. *Alergol Inmunol Clin.* 2001; 16: 39-45.
17. Milgrom H, Fick RBJ, Su JQ, Reimann JD, Bush RK, Metzger WJ, et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. *N Engl J Med.* 1999; 341(26): 1966-73.
18. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Gupta N, et al. Omalizumab. Anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108(2): 184-90.

19. Solèr M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Della Cioppa G, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatic. *Eur Respir J*. 2001, 18(2): 254-61.
20. Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, Lötvall J, Persson GB, Omalizumab 011 International Study Group, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-IgE antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy*. 2004; 34(4): 632-8.
21. Adelroth E, Rak S, Haahtela T, Aasand G, Rosenhall L, Sandström T, et al. Recombinant humanized mAb-E25, an anti-IgE nAb, in birch pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(2): 253-9.
22. Casale TB, Prous Science. Omalizumab: an effective anti-IgE treatment for allergic asthma and rhinitis. *Drugs Today (Barc)*. 2004; 40(4): 367-76.
23. Chervinsky P, Casale T, Townley R, Tripathy I, Hedgecock S, Fox H, et al. Omalizumab, an anti-IgE antibody, in treatment of adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003; 91(2): 160-7.

FARMACOTERAPIA: CORTICOIDES, BRONCODILADORES Y COMBINACIONES

M.^a Carmen Costa Domínguez, Mónica Fernández Rodríguez

SUPERVISORA: M.^a Rosario López Rico

Servicio de Alergia

Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña

CORTICOIDES

Los corticoides o glucocorticoides (GC) incluyen una serie de hormonas esteroideas naturales, sintetizadas y liberadas por la corteza suprarrenal. Su importancia clínica radica tanto en su potente efecto antiinflamatorio e inmunosupresor como en la amplia gama de efectos secundarios que pueden provocar.

Los GC sintéticos derivan de modificaciones parciales de las moléculas de los GC naturales, intentan disminuir los efectos mineralocorticoideos y aumentar la actividad glucocorticoidea.

Actúan sobre el receptor específico de GC, que es una proteína intracelular de 92 kD, inhibiendo citocinas (IL-1 β e IFN- α) y enzimas proinflamatorias (COX-2, fosfolipasa A2 y sintasa del NO) y estimulando o inhibiendo quimiocinas. Así modulan la respuesta inflamatoria sistémica.

También los GC estimulan la apoptosis celular, como por ejemplo en las células inmunitarias (células T), por lo tanto disminuyen la actividad inflamatoria y la respuesta inmune e inhiben dicha muerte celular, como en el caso de las células endoteliales, protegiendo así del daño tisular^{1,3}.

Tienen un importante y amplio uso en Alergología que se resume en la tabla I¹.

Glucocorticoides sistémicos

En esta aplicación se prefiere emplear la vía oral y reservar la vía intramuscular o intravenosa para situaciones graves o de emergencia o bien para la administración de preparados de acción prolongada.

Hay que recordar que tanto el efecto terapéutico como los efectos secundarios entre los diferentes GC no son equivalentes a igualdad de dosis, por lo que habrá que tenerlo en cuenta al realizar sustituciones en los tratamientos de unas moléculas por

Tabla I. Aplicaciones terapéuticas de los corticoides en Alergología

| | |
|--|---|
| Patología broncopulmonar | Asma bronquial Alveolitis alérgica extrínseca Aspergilosis broncopulmonar alérgica Neumonía eosinofílica crónica Bronquitis eosinofílica sin asma |
| Patología rinosinusal | Rinitis Rinosinusitis Poliposis nasal |
| Patología cutánea | Dermatitis atópica Urticarias (agudas, crónicas y físicas) Dermatitis de contacto |
| Patología ocular | Conjuntivitis alérgica Queratoconjuntivitis atópica Queratoconjuntivitis vernal Conjuntivitis papilar gigante Dermatoconjuntivitis alérgica de contacto |
| Enfermedades inmunológicas oculares | Penfigoide cicatricial ocular Queratitis ulcerativa periférica Epiescleritis Escleritis Uveítis |

Tabla II. Principales GC sistémicos y sus dosis equivalentes aproximadas¹

| Glucocorticoide | Dosis equivalente | Glucocorticoide | Dosis equivalente |
|----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Acetato de Cortisona | 25 mg | Metilprednisolona | 4 mg |
| Betametasona | 0,75 mg | Prednisona | 5 mg |
| Deflazacort | 7,5 mg | Prednisolona | 5 mg |
| Dexametasona | 0,75 mg | Triamcinolona | 4 mg |
| Hidrocortisona | 20 mg | | |

otras. En la tabla II presentamos las diferentes equivalencias entre los principales GC de uso sistémico¹.

Glucocorticoides inhalados

Es la vía de administración recomendada para el tratamiento del asma y de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La eficacia de los GC inhalados viene dada por la conjunción de diversos factores como la naturaleza y la gravedad de la enfermedad, el fármaco en concreto y su dosificación, el dispositivo de administración utilizado y la habilidad de aplicación del paciente. En los últimos años, quizá sea esta vía la que mayores cambios haya experimentado, debido al aumento de su utilización y a la creación de distintos y más eficaces dispositivos para su administración (aerosol presurizado, cámaras de inhalación, dispositivos en polvo seco y nebulizadores) y mejores resultados (tabla III)¹.

Dada la importancia del asma entre las patologías alérgicas y el papel de los GC en su tratamiento, se resume en las siguientes tablas (IV y V) de forma esquemática el uso de estos en el tratamiento del asma.

Glucocorticoides tópicos

La vía de aplicación tópica se utiliza en muchos procesos dermatológicos de base inflamatoria o inmunológica; se encuentran

Tabla III. Dosis equivalentes diarias estimadas para los diversos GC inhalados disponibles en el mercado²

| FÁRMACO | DOSIS BAJAS (µg) | | DOSIS MEDIAS (µg) | | DOSIS ALTAS (µg) | |
|---------------|------------------|---------|-------------------|---------|------------------|---------|
| | Adultos | Niños** | Adultos | Niños** | Adultos | Niños** |
| Beclometasona | 200-500 | 100-400 | > 500-1.000 | 400-800 | > 1.000-2.000 | > 800 |
| Budesonida | 200-400 | 100-200 | > 400-800 | 200-400 | > 800-1.600 | > 400 |
| Fluticasona | 100-250 | < 100 | > 250-500 | 100-250 | > 500-1.000 | > 250 |
| Ciclesonida* | 80-160 | | > 160-320 | | > 320-1280 | |

*Próxima comercialización en España.

**Niños < 40 kg.

Tabla IV. Escalones de tratamiento del asma según la última actualización del GINA²

| | |
|-----------|---|
| Escalón 1 | Medicación de rescate a demanda |
| Escalón 2 | Medicación de rescate más un tratamiento controlador |
| Escalón 3 | Medicación de rescate más 1 o 2 fármacos controladores |
| Escalón 4 | Medicación de rescate más 2 o más tratamientos controladores |
| Escalón 5 | Medicación de rescate más opciones de controladores adicionales |

en una amplia variedad de vehículos y éste es uno de los factores de los que depende su eficacia (tabla VI)¹.

AGONISTAS β_2 ADRENÉRGICOS

Estos fármacos pertenecen a la familia de los fármacos adrenérgicos. La acción farmacológica de estos depende de su capacidad para estimular específicamente los receptores α o β , así como la cantidad de receptores en el órgano o tejido diana. Los receptores β se distribuyen en porcentaje diferente según el órgano que se trate; así, los localizados en el corazón son preferentemente β_1 , que aumentan la contractilidad y frecuencia cardiaca, y los localizados en bronquios son β_2 , que provocan broncodilatación.

Tabla V. Manejo del asma según el nivel de control de enfermedad

| Escalón 1 | Escalón 2 | Escalón 3 | Escalón 4 | Escalón 5 |
|---|---|--|---|------------------------|
| Educación sobre el asma | | | | |
| Agonista β_2 de acción rápida a demanda | Agonista β_2 de acción rápida a demanda | | | |
| Opciones de control | Inhalación de GCI a dosis bajas | GCI a dosis bajas más agonistas β_2 de acción prolongada | GCI medias o altas dosis más agonistas β_2 de acción prolongada | GC oral (dosis mínima) |
| | Modificadores de leucotrienos | GCI a dosis medias o altas | Modificadores de leucotrienos | Tratamiento anti-IgE |
| | | GCI a dosis bajas más modificadores de los leucotrienos | Teofilina de liberación sostenida | |
| | | GCI a dosis bajas más teofilina de liberación sostenida | | |

Anti-IgE, antiinmunoglobulina E; GC, glucocorticoide; GCI: glucocorticoides inhalados.

Los agonistas β_2 son los broncodilatadores más efectivos de los que se dispone en la actualidad, siendo los fármacos más utilizados en el tratamiento del asma. Los agonistas β_2 se pueden clasificar como se resume en la tabla VII.

Estos fármacos también tienen distintos tiempos de inicio de acción, lo cual diversifica su utilización (tabla VIII).

Esta familia de medicamentos, junto con los GC, tiene un papel muy importante en el tratamiento del asma. En los últimos años se han desarrollado fármacos combinando estas dos familias de medicamentos y se ha logrado un alto porcentaje de éxito en el tratamiento de esta enfermedad (tabla IX).

Tabla VI. Clasificación de los glucocorticoides tópicos

| Fármaco | Concentración (%) | Vehículo | Potencia |
|-------------------|------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| Beclometasona | 0,025-0,1 | Crema, gel, loción, pomada y ungüento | III |
| Betametasona | 0,05-0,1 | Crema, ungüento, solución y gel | III |
| Budesonida | 0,025 | Crema, pomada y ungüento | III |
| Clobetasol | 0,05 | Crema | IV |
| Clobetasona | 0,05 | Crema | II |
| Desoximetasona | 0,025 | Hemicrema | III |
| Diclorisona | 0,25-1 | Crema | ¿? |
| Diflorasona | 0,05 | Crema, pomada y gel | II |
| Diflucortolona | 0,1-0,3 | Crema, pomada y ungüento | III (0,1) o IV (0,3) |
| Fluclorolona | 0,2 | Crema | III |
| Flumetasona | 0,02 | Crema | I-II |
| Fluocinolona | 0,01-0,02-0,1-0,2 | Crema, gel, solución y pomada | II (0,01), III (0,025) o IV(0,2) |
| Fluocinónido | 0,05 | Crema y gel | III |
| Fluocortina | 0,75 | Crema y pomada | I |
| Flupamesona | 0,3 | Crema, loción y pomada | III |
| Fluticasona | | | III |
| Halcinónido | 0,1 | Crema | IV |
| Halometasona | 0,05 | Crema y pomada | IV |
| Hidrocortisona | 0,1-0,127 -0,25-0,5-1-2,5 | Crema, loción, pomada y aerosol | I |
| Metilprednisolona | 0,1 | Crema, pomada y ungüento | III |
| Mometasona | 0,1 | Crema, solución y ungüento | III |
| Prednicartrato | 0,25 | Crema, pomada, solución y ungüento | ¿? |
| Triamcinolona | 0,4 | Crema | III |

Tabla VII. Clasificación de los agonistas β_2

| | | |
|---|---|-----------------------------|
| Catecolaminas y compuestos relacionados | Epinefrina, efedrina, isoproterenol | |
| No catecolaminas | Agonistas β_2 no selectivos de acción corta | Metaproterenol Fenoterol |
| | Agonistas β_2 selectivos de acción corta | Salbutamol Terbutalina |
| | Agonistas β_2 selectivos de acción larga | Salmeterol Formoterol |

Tabla VIII. Tiempo de acción de los agonistas β_2

| | | |
|--------------------------------|-----------------------------|--|
| De muy corta acción (1-3 h) | Adrenalina Isoproterenol | |
| De corta acción (4-6 h) | Salbutamol Terbutalina | Se utiliza como medicación de rescate, inicio de acción a los 5 min. |
| De duración intermedia (6-8 h) | Procaterol | Poco selectivo |
| De duración larga (> 12 h) | Salmeterol Formoterol | Inicio de acción 45-60 min. Inicio de acción 3-20 min. |

Tabla IX. Corticoides inhalados asociados a β_2 agonistas disponibles en el mercado

| Asociación | Marca comercial | Dispositivo de inhalación |
|--------------------------|--|-----------------------------------|
| Budesonida/formoterol | Symbicort® Rilast® | Turbuhaler® |
| Fluticasona/salmeterol | Seretide® Anasma® Inaladuo® Plusvent® | Aerosol presurizado Accuhaler® |
| Beclometasona/formoterol | Foster® Formodual® | Aerosol presurizado |

Bibliografía

1. Peláez A, et al. Principios de farmacoterapia en las enfermedades alérgicas. En: Peláez A, Dávila IJ, editores. Tratado de Alergología (vol. I). 1.^a ed. Madrid: Ergon; 2007. p. 237-305.
2. Global Initiative for Asthma. En: Global strategy for asthma management and prevention. Barcelona: Elsevier Doyma; 2006. p. 31-47, 66-80.
3. Kelly HW, Raissy HH. Pharmacology. En: Middleton E, Reed CE, Ellis EE, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, editores. Allergy, Principles and practice. 6.^a ed. St. Louis: Mosby; 2003. p. 789-972.

ANTICOLINÉRGICOS, CROMONAS Y TEOFILINAS EN EL TRATAMIENTO DEL ASMA BRONQUIAL

Francisco Javier Sola Martínez, Carmen Vidal Albareda

SUPERVISOR: Moisés Sánchez Cano

Servicio de Alergología
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

ANTICOLINÉRGICOS

Los anticolinérgicos usados actualmente son sintetizados químicamente a partir de atropina y escopolamina, alcaloides naturales de la planta *Atropa belladonna*.

Tipos

Se distinguen dos tipos: bromuro de ipratropio y bromuro de tiotropio.

Mecanismo de acción

Actúan como antagonistas de los receptores muscarínicos, impidiendo la unión de la acetilcolina a nivel de los receptores del músculo liso y del tejido glandular bronquial. Tienen un mecanismo doble: por un lado, producen broncodilatación y, por otro, evitan la broncoconstricción de estímulos externos, como irritantes, ejercicio físico, metacolina, alérgenos, etc.

Propiedades farmacológicas

Tanto el ipratropio como el tiotropio son compuestos de amonio cuaternario derivados de la atropina, poco liposolubles (no se produce absorción gastrointestinal y no atraviesa la barrera hematoencefálica). Por sus propiedades, están indicados para la eliminación en heces¹.

- Bromuro de ipratropio: a los 5 minutos de su administración inicia un efecto broncodilatador, que alcanza su pico máximo a los 60-120 minutos. Su acción tiene una duración total de 5-6 horas. Debe aplicarse al menos tres veces al día.
- Bromuro de tiotropio: similar al anterior pero cuatro veces más potente, si bien el inicio de sus efectos es más lento. Su acción alcanza su pico máximo a los 90-120 minutos y tiene una duración total de unas 16 horas. Debe administrarse una vez al día².

Efectos secundarios

Por orden de frecuencia, los efectos secundarios más relevantes son:

- Más frecuentes: sequedad de boca y de secreciones respiratorias.
- Poco frecuentes: cefalea o nerviosismo.
- Ocasionales: retención urinaria, estreñimiento, arritmias, broncoespasmo, agudización del glaucoma de ángulo estrecho.

Indicaciones

Los anticolinérgicos están indicados en los siguientes casos:

- Pacientes que no toleran β -agonistas o que presentan muchos efectos secundarios (palpitaciones, temblor...) o en ancianos al tener menos receptores β_2 .

- Profilaxis del asma inducida por ejercicio o por aire frío (después de β -agonistas y antileucotrienos).
- Como coadyuvante en el asma moderada-grave junto a corticoides inhalados y β -agonistas³.
- En el asma agudizada, combinado con β_2 -adrenérgicos (nunca en monoterapia), incluso en las agudizaciones asmáticas en pacientes pediátricos (mayores de 6 años).

CROMONAS

El comoglicato disódico (CGDS) y el nedocromil son agentes no esteroideos capaces de inhibir y prevenir la inflamación alérgica.

Tipos

Se distinguen dos tipos:

- CG-DS en aerosol, solución para nebulizador, polvo seco para inhalación, solución nasal y solución de colirio.
- Nedocromil en aerosol y solución de colirio.

Mecanismo de acción

Actúan como estabilizadores de la membrana del mastocito, disminuyendo la liberación de mediadores, mediadas por un mecanismo de la inmunoglobulina E (IgE), por la activación del complemento o por activadores inespecíficos.

Sus principales efectos son:

- Efectos supresores selectivos sobre otras células inflamatorias, como macrófagos, eosinófilos y monocitos⁴.
- Inhibición de la síntesis espontánea y estimulada de la IgE por linfocitos B⁵.
- Modulación de la neurotransmisión no adrenérgica-no colinérgica en las vías respiratorias (nedocromil)⁶.

Se han implicado varios mecanismos celulares que expliquen todo esto, como la interferencia con la señal del calcio y la inhibición de los canales del cloro (en posible relación con la fosforilación de la proteína moesina).

Propiedades farmacodinámicas

Tanto el CGDS como el nedocromil son fármacos poco solubles en agua y con mala absorción por vía oral, por lo que su administración debe realizarse tópicamente (inhalación, ocular o nasal). La fracción que pasa a circulación sistémica a partir de lo depositado en el epitelio bronquial y de lo deglutido (50-80%) se elimina por orina y bilis sin metabolizar.

La semivida en el pulmón de estas cromonas es, en el caso del CGDS, de 30-50 minutos (aunque la duración de acción puede ser de 6-8 horas) y, en el caso del nedocromil, de 3,3 horas.

Efectos secundarios

- **CGDS:**
 - Vía inhalatoria: broncospasmo, irritación faríngea y, de manera excepcional, edema laríngeo, urticaria, dermatitis, náuseas, hemoptisis, parotiditis, infiltrados pulmonares y eosinofilia.
 - Vía nasal: congestión nasal tras varias semanas de uso.
 - Vía oral: náuseas, erupciones cutáneas y artralgias.
- **Nedocromil:**
 - Vía inhalatoria: el más frecuente es el sabor desagradable; los menos frecuentes, broncoespasmo, disnea, dolor torácico y tos.
 - Vía oral: sabor desagradable.

Indicaciones

Las cromonas están indicadas en los siguientes casos:

- Rinitis alérgica (recogido en el documento *Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma* [ARIA]); indicado después de los glucocorticoides nasales.
- Conjuntivitis alérgica y queratoconjuntivitis vernal.
- Alergia alimentaria: actualmente en desuso.
- Asma inducida por ejercicio (después de β_2 de acción corta o modificador de leucotrienos)⁷.
- Asma persistente leve en adultos y niños (después de glucocorticoides inhalados a dosis bajas y modificadores de leucotrienos).

TEOFILINAS

Durante casi 50 años han sido uno de los fármacos para el tratamiento del asma hasta la aparición de agentes más eficaces y con un margen terapéutico más amplio¹.

Tipos

Se distinguen dos tipos:

- Preparados de liberación rápida para uso parenteral (comprimidos o soluciones orales), para administración cada 6-8 horas.
- Preparados de liberación lenta (comprimidos o cápsulas), para administración cada 12-24 horas.

Mecanismo de acción

Las teofilinas tienen un efecto antiinflamatorio, inmunomodulador, broncodilatador y broncoprotector, y actúan a varios niveles dentro del árbol bronquial⁸:

- Antagonizar de manera no selectiva en los receptores de la adenosina de la vía aérea y producen relajación del músculo liso bronquial.

- Antagonizan *in vitro* los efectos de las prostaglandinas y de otros mediadores de la inflamación sobre el músculo liso bronquial y sobre determinadas células inflamatorias, como monocitos y eosinófilos.
- Inhiben la liberación de calcio intracelular, al interferir con la movilización de calcio en el músculo liso de la vía respiratoria, y aumentan la secreción de catecolaminas endógenas (por ejemplo, adrenalina) en la médula adrenal, incrementando así su poder broncodilatador.
- Produce un efecto analéptico al estimular la ventilación central y disminuir la fatiga de los músculos respiratorios.

Propiedades farmacológicas

La teofilina es una xantina con dos grupos metilo, y estructuralmente similar a otros alcaloides naturales de la dieta, como la cafeína. Son poco hidrosolubles y su metabolización es hepática a través del citocromo P450 (interacción farmacológica).

Presenta un estrecho margen terapéutico; en principio se usan 7-10 mg/kg/día en varias tomas (sin superar los 300 mg/día). Posteriormente, se pueden aumentar, a partir de los 3 días de tratamiento con la dosis anterior, a 13 mg/kg/día (sin superar los 450 mg/día). Puede aumentarse una segunda vez, no antes de 3 días de tratamiento con la dosis anterior, hasta llegar a 16 mg/kg/día (sin pasar de 600 mg/día) como dosis máxima.

Si aparecen efectos secundarios o no aparece mejoría clínica, entonces se miden los niveles plasmáticos, cuyo rango debe localizarse entre 10-15 µg/ml. Por encima de los 20 µg/ml es cuando comienzan los efectos secundarios sin aumento del beneficio clínico. Niveles más altos pueden tener un pronóstico fatal.

Efectos secundarios

Por orden de frecuencia, los efectos secundarios más relevantes son:

- Más frecuentes: náuseas, vómitos y dolor abdominal.
- Menos frecuentes: cefalea y otros síntomas por estímulo del sistema nervioso central, como nerviosismo, insomnio, irritabilidad, palpitaciones, taquicardia, arritmias, etc.

Indicaciones

Las teofilinas están indicadas en los siguientes casos:

- Asma moderada-severa, siempre asociada a combinaciones de corticoides inhalados con β -agonistas a altas dosis.
- De elección en su presentación por vía oral, en pacientes cuya vía inhalatoria no es válida o no movilizan volúmenes respiratorios de forma eficaz.
- Tratamiento adyuvante en el tratamiento habitual del asma aguda en emergencias³.

Bibliografía

1. National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report III: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda MD: National Heart, Lung and Blood Institute; 2007. www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm.
2. Gross NJ, Skorodin MS. Anticholinergic, antimuscarinic bronchodilators. *Am Rev Respir Dis.* 1984; 129(5): 856-70.
3. Georgitis JW. The 1997 asthma management guidelines and therapeutics issues relating to treatment of asthma. *Chest.* 1999; 115(1): 210-7.
4. Edwards AM, Holgate ST. The chromones: cromolyn sodium and nedocromil sodium. En: Adkinson FN, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER. *Middleton's Allergy: Principles and Practice*, 6.ª ed. Philadelphia, Pennsylvania: Mosby; 2003. p. 915-27.

5. Loh RKS, Jabara HH, Geha RS. Disodium cromoglycate inhibits Smu-->S epsilon delectional switch recombination and IgE synthesis in human B calls. *J Exp Med.* 1994; 180(2): 663-71.
6. Verdelen GM, Belvisi MG, Stretton CD, Barnes PJ. Nedocromil sodium modulates nonadrenergic, noncholinergic bronchoconstrictor nerves in guinea pigs airways. *Am Rev Respir Dis.* 1991; 143(1): 114-8.
7. Spooner CH, Saunders LD, Rowe BH. Nedocromil sodium for preventing exercise-induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (2): CD001183.
8. Sullivan P, Bekir S. Antiinflammatory effects of low dose oral theophylline in atopic asthma. *Lancet.* 1994; 343(8904): 1006.



AB09/IND07/2

 **FAES FARMA**
www.faes.es