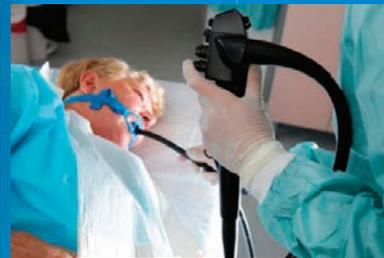


ABORDAJE MULTIDISCIPLINARIO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS



Editores

Dr. Guillermo Ángeles Fernández
Dr. José Alberto Torres Hernández



Ofreciendo la **mejor formación**

Abordaje multidisciplinario de las enfermedades alérgicas

Editores

Dr. Guillermo Ángeles Fernández

Dr. José Alberto Torres Hernández

ISBN: 978-99939-33-24-3

Avaes
Universidades y hospital



UCATECI
Universidad Católica del Cibao



UNIVERSIDAD CATÓLICA
SANTO DOMINGO



Índice temático

Prólogo	xiii
<i>Dr. Joaquín Sastre Domínguez.</i>	
Prefacio	xv
<i>Dr. Guillermo Ángeles Fernández.</i> <i>Dr. José Alberto Torres Hernández.</i>	
Introducción	xvii
<i>Dr. José Alberto Torres Hernández.</i> <i>Dr. Guillermo Ángeles Fernández.</i>	
1. Calidad de vida de los pacientes con enfermedades alérgicas.	1
<i>Dr. Guillermo Ángeles Fernández, Dr. Darío Antolín Américo.</i>	
2. Epidemiología de las enfermedades alérgicas a nivel mundial	9
<i>Dr. Manuel Colomé Hidalgo.</i>	
3. Nuevas tecnologías de la información y comunicación aplicadas en alergología	15
<i>Dr. Alberto Álvarez Perea.</i>	
4. Actualización de los mecanismos inmunológicos de las enfermedades alérgicas	23
<i>Dr. Jesús Jurado Palomo.</i>	
5. Actualización del estudio inmunológico y molecular de las enfermedades alérgicas	31
<i>Dr. Carlos Pastor Vargas.</i>	
6. Rinitis alérgica vista por el Alergólogo	37
<i>Dr. Carlos Serrano Reyes.</i>	
7. Rinitis alérgica vista por el Otorrinolaringólogo	45
<i>Dr. Luis Reynoso Paulino.</i>	
8. Rinosinusitis crónica y poliposis nasal. Manejo clínico y quirúrgico	57
<i>Dr. Joaquim Mullol, Dr. Franklin Mariño, Dra. Irina Bobolea, Dr. Antonio Valero, Dra. Isam Alobid.</i>	

9. Enfermedad respiratoria exacerbada por Aspirina y AINES (EREA)	71
<i>Dra. Irina Bobolea, Dr. Antonio Valero, Dr. Joaquim Mullol.</i>	
10. Conjuntivitis alérgica vista por el Alergólogo	79
<i>Dr. Guillermo Ángeles Fernández.</i>	
11. Conjuntivitis alérgica vista por el Oftalmólogo	87
<i>Dra. Tania I. Sarita Almeyda, Dra. Angie De la Mota.</i>	
12. Importancia de los alérgenos en el asma	93
<i>Dr. José F. Castillo, Dr. Guillermo Angeles Fernández, Dr. Enrique Fernández-Caldas.</i>	
13. Asma alérgica en niños vista por el Alergólogo	101
<i>Dr. Antonio Nieto García, María Nieto Cid, Sonia Uixera Marzal, Isidoro, Cortell Aznar, Ángel Mazón Ramos.</i>	
14. Asma alérgica en niños vista por el Neumólogo Pediatra	111
<i>Dra. Juana Yagleiry Mercado.</i>	
15. Asma alérgico en adultos vista por el Alergólogo	121
<i>Dr. David Loli Ansejo, Dr. Santiago Quirce Gancedo.</i>	
16. Asma alérgico en adultos vista por el Neumólogo	131
<i>Dra. Natalia García Batista.</i>	
17. Terapia con agentes biológicos en el Asma grave indicada por un Alergólogo	137
<i>Dra. Alicia Ureña Taveras.</i>	
18. Alergia alimentaria en niños vista por el Alergólogo	147
<i>Dr. Pablo Rodríguez del Río, Dra. Cristina Morales Cabeza.</i>	
19. Alergia alimentaria vista por el Gastroenterólogo	153
<i>Dra. Idelsa Polanco Mejía.</i>	
20. Alergia alimentaria en adultos vista por el Alergólogo	159
<i>Dr. José Ignacio Larco.</i>	
21. Anafilaxia vista por el Alergólogo	167
<i>Dra. Silvia Sánchez García.</i>	
22. Anafilaxia vista por el Emergenciólogo	175
<i>Dr. Pedro Manuel Felipe Rivera.</i>	
23. Dermatitis atópica vista por el Alergólogo	183
<i>Dr. José Alberto Torres Hernández.</i>	

24. Dermatitis atópica vista por el Dermatólogo	193
<i>Dra. Katiuska Leonardo.</i>	
25. Urticaria crónica vista por el Alergólogo	203
<i>Dra. María Margarita Olivares Gómez, Dr. Jorge Sánchez.</i>	
26. Urticaria crónica vista por el Dermatólogo	209
<i>Dr. Federico Olivo.</i>	
27. Abordaje de las enfermedades alérgicas desde la consulta del Pediatra	217
<i>Dra. Cándida Jocelyn Domínguez Vargas, Dra. Wendy Araly Bloise Polanco.</i>	
28. Enfermedades alérgicas en el embarazo vistas por el Alergólogo	229
<i>Dr. Patrick Almonte Durán.</i>	
29. Enfermedades alérgicas y dermatitis en la mujer embarazada.	
Experiencia en la consulta de Ginecología	237
<i>Dr. Jackie Calleja Abuamsha, Dra. Lidia Maroñas Jiménez.</i>	



Dr. José Alberto Torres Hernández MD. PhD. Alergólogo

Doctor en Medicina por la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU) de Santo Domingo (Rep. Dom.) (1993-2000). Especialidad en Alergología (adultos y niños), Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz y Hospital Universitario Infantil Niño Jesús de Madrid, España (2004-2008). Entrenamiento en “Pruebas funcionales respiratorias en niños”. Great Ormond Street Hospital for Children, Londres, Reino Unido (2009).

Premiado en 3 ocasiones en el “Concurso Nacional de casos clínicos en Alergología para Residentes” (2006, 2007, 2008). Premiado como “Residente meritorio en la Especialidad de Alergología” (Ilustre Colegio de Médicos de Madrid, 2008). Doctor en Inmunología (PhD) “Sobresaliente *Cum Laude*” en Inmunología. Instituto de Investigaciones Sanitarias Fundación Jiménez Díaz, adscrito a la Universidad Complutense de Madrid, (2010-2014) con la Tesis Doctoral “*Perfil clínico de los pacientes alérgicos al hámster Siberiano y estudio de sus alérgenos*”. Diplomado en Investigación Biomédica Clínica por el Instituto de Investigaciones Sanitarias (IIS) adscrito al Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, 2014, Madrid (España). Profesor Colaborador de Medicina por la Universidad Autónoma de Madrid (2009-2014). Médico Adjunto del Servicio de Alergia del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz de Madrid (2009-2014). Profesor Adjunto de Patología Médica en la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña. Profesor Adjunto de Inmunología e Inmunopatología en la Universidad Iberoamericana.

Investigador Adjunto (Carrera Nacional de Investigación, 2020, Ministerio de Educación Superior, Ciencia y Tecnología, Santo Domingo, República Dominicana. Miembro de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC), Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI), Academia Americana de Asma, Alergia e Inmunología (AAAAI) y de la Sociedad Dominicana de Alergología.



Dr. Guillermo Ángeles Fernández

Doctor en Medicina en la Universidad Tecnológica del Cibao (UCATECI). Especialista en Pediatría y sus áreas específicas, con Postgrado en Inmunología y Alergia Pediátrica de la Universidad de Barcelona, España. Entrenamiento en Alergia de adulto en el Hospital la Paz de Madrid. Una década de experiencia en la Sanidad Pública y Privada Española (Referencias: Instituto Catalán de la Salud y Hospital de Barcelona SCIAS), en el tratamiento de las enfermedades respiratorias y alérgicas en niños y adultos.

Autor de numerosos artículos nacionales e internacionales de su especialidad. Expresidente y fundador de la Asociación de Profesionales Dominicanos en Cataluña (APRODOCAT) 2005-2010. Primer extranjero en pertenecer a un Comité Ejecutivo Nacional de un partido catalán (Unión Democrática de Cataluña) 2008-2012. Primer director y fundador del Centro de Atención Integral para la Discapacidad (CAID-SANTIAGO) 2015-2021. Fundador y director actual del Centro de Salud Integral y Desarrollo (CENSAIDE-UCATECI). Investigador Adjunto (Carrera Nacional de Investigación, 2021, Ministerio de Educación Superior, Ciencia y Tecnología, Santo Domingo, República Dominicana.

Miembro de la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP), Sociedad Dominicana de Alergia, Asma e Inmunología (SDAI), Sociedad Latinoamericana de Alergia e Inmunología (SLAaic), Colegio Médico Dominicano (CMD) y Organización Mundial de la Alergia (WAO). Miembro Comité Asma Grave (CAG) República Dominicana.

Autores

1. Dr. Joaquín Sastre Domínguez. MD. PhD.
Doctor en Medicina.
Especialista en Alergología.
Profesor de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.
Jefe del Servicio de Alergología.
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid. España
Ex Presidente de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC).
2. Dr. Guillermo Ángeles Fernández, MD.
Especialista en Alergología.
Clínica Corominas y Hospital Especializado de Medicina Avanzada (HEMA), Santiago, Clínica “Siglo 21”,
San Francisco de Macorís, República Dominicana.
3. Dr. José Alberto Torres Hernández. MD. PhD.
Doctor en Medicina.
Especialista en Alergología.
Hospital Pediátrico Dr. Hugo Mendoza y CEDIMAT.
Profesor de Medicina. UNIBE y UNPHU. Santo Domingo, República Dominicana.
4. Dr. Darío Antolín Américo. MD. PhD.
Doctor en Medicina.
Especialista en Alergología.
Médico Adjunto del Servicio de Enfermedades del Sistema Inmune.
Profesor Clínico del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina Hospital Universitario Príncipe
de Asturias. Alcalá de Henares. España.
5. Dr. Alberto Álvarez-Perea. MD. PhD.
Doctor en Medicina.
Especialista en Alergología.
Médico Adjunto. Servicio de Alergia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.
6. Dr. Jesús Jurado Palomo. MD. PhD.
Doctor en Medicina.
Especialista en Alergología. Servicio de Alergología. Hospital General Universitario Nuestra Señora del
Prado. Talavera de la Reina (Toledo). Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Castilla La Mancha
(UCLM). España.
7. Dr. Carlos Pastor Vargas.
Doctor en Bioquímica.
Instituto de Investigación Sanitaria (IIS). Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España.
8. Dr. Carlos Serrano Reyes. MD.
Especialista en Medicina Interna y Alergología.
Jefe Unidad de Alergia en Fundación Valle del Lili.
Director Posgrado de Alergología. Universidad de ICESI, Cali Colombia.
9. Dr. Luis Miguel Reynoso Paulino. MD.
Especialista en Otorrinolaringología, Cirugía Endoscópica y Audiología.
Clínica Corominas, Santiago, República Dominicana.

- 10.** Dra. Irina Bobolea. MD. PhD.
Doctora en Medicina.
Immunoal·Alèrgia Respiratòria Clínica i Experimental, IDIBAPS, CIBERES.
Sección de Alergia, Servicio de Neumología y Alergia, Hospital Clínic de Barcelona, España.
- 11.** Dr. Antonio Luis Valero Santiago. MD. PhD. Doctor en Medicina.
Especialista en Alergología.
Servicio de Neumología y Alergia. Hospital Clínic i Universitari de Barcelona. Profesor Clínico. Facultad de Medicina Universidad de Barcelona. Instituto de Investigación Biomédicas August Pi i Sunye (IDIBAPS). Centro de Investigaciones Biomédicas en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES). Barcelona, España.
- 12.** Dr. Joaquin Mullol i Miret, MD. PhD.
Doctor en Medicina.
Especialista en ORL. Unidad de Rinología y Clínica del Olfato.
Servicio de ORL. Hospital Clínic i Universitari de Barcelona.
Instituto de Investigación Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS).
Centro de Investigaciones Biomédicas en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES).
Barcelona, España.
- 13.** Dr. Enrique Fernández-Caldas.
Doctor en Farmacología.
Departamento de I+D. Immunotek España.
University of South Florida College of Medicine, Tampa, Florida. Estados Unidos.
- 14.** Dr. José F. Castillo
Departamento de I+D. Immunotek, Madrid, España.
- 15.** Dr. Franklin Mariño. MD.
Unidad de Rinología y Cirugía de Base de Cráneo, Servicio de ORL.
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid, España.
- 16.** Dr. Isam Alobid. MD.
Especialista en Otorrinolaringología
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Clínic i Universitari de Barcelona. Barcelona, España.
- 17.** Dra. Tania Sarita Almeyda. MD.
Especialista en Oftalmología.
Subespecialista en Oftalmología Pediátrica y Estrabismo. Clínica Corominas, Santiago,
República Dominicana.
- 18.** Dr. Antonio Nieto García. MD. PhD. Doctor en Medicina.
Especialista en Pediatría y Alergología.
Jefe de la Unidad Pediátrica de Neumología y Alergia del Hospital La Fe. Valencia, España.
Miembro del Grupo de Investigación “Alergia y Enfermedades Respiratorias del Niño” del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe de Valencia. Valencia, España.
- 19.** Dra. María Nieto Cid. MD.
Unidad de Alergología. Hospital de La Plana. Villarreal (Castellón), España.

- 20.** Dra. Sonia Uixera Marzal. MD.
Unidad de Neumología y Alergia Infantil. Hospital La Fe. Valencia, España
- 21.** Dr. Isidoro, Cortell Aznar. MD.
Unidad de Neumología y Alergia Infantil. Hospital La Fe. Valencia, España
- 22.** Dr. Ángel Mazón Ramos. MD.
Unidad de Neumología y Alergia Infantil. Hospital La Fe. Valencia, España.
- 23.** Dra. Juana Yagleiry Mercado. MD.
Especialista en Neumología Pediátrica. Clínica Corominas, Santiago, Rep. Dom.
- 24.** Dr. Santiago Quirce Gancedo. MD. PhD.
Doctor en Medicina.
Especialista en Alergología.
Jefe de Servicio de Alergia, Hospital Universitario La Paz. Madrid, España.
- 25.** Dr. David Loli Ansejo. MD.
Especialista en Alergología. Hospital Universitario La Paz. Madrid, España.
- 26.** Dra. Natalia García Batista. MD.
Especialista en Neumología Intervencionista.
Coordinadora Unidad de Investigación de la Clínica Universitaria Unión Médica.
Fundadora Unidad de Asma Severo. Coordinadora Unidad de Covid19.
Clínica Unión Médica de Santiago, República Dominicana.
- 27.** Dra. Alicia Ureña Taveras. MD.
Especialista en Alergología
Clínica Unión Médica. Santiago.
Centro Médico Bournigal, Puerto Plata. República Dominicana..
- 28.** Dr. Pedro Manuel Felipe Rivera. MD. Especialista en Emergencias y Desastres.
Clínica Corominas, Santiago, República Dominicana.
- 29.** Dra. Cristina Morales Cabeza, MD.
Servicio de Alergología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid, España.
- 30.** Dr. Pablo Rodríguez del Río. MD. PhD.
Doctor en Medicina.
Especialista en Alergología.
Servicio de Alergología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. IIS-P, FibHNJ, ARADyAL-RETICs.
Instituto de Salud Carlos III. Madrid, España.
- 31.** Dr. Pablo Rodríguez del Río. MD. PhD.
Doctor en Medicina.
Especialista en Alergología.
Servicio de Alergología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. IIS-P, FibHNJ, ARADyAL-RETICs.
Instituto de Salud Carlos III. Madrid, España.

- 32.** Dra. Idelsa Polanco Mejía. MD.
Especialista en Pediatría y Gastroenterología Pediátrica.
Gerente del Departamento Gastroenterología y Endoscopia.
Hospital Pediátrico Dr. Hugo Mendoza. Santo Domingo, República Dominicana.
- 33.** Dr. José Ignacio Larco. MD. Especialista en Alergología.
Clínica San Felipe. Lima, Perú.
- 34.** Dra. Silvia Sánchez García. MD. PhD.
Doctor en Medicina.
Especialista en Alergología.
Médico Adjunto. Servicio de Alergia, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid, España.
- 35.** Dra. Katiuska Leonardo Tejada. MD.
Especialista en Dermatología. Dermatóloga Cosmética. Clínica la Concepción. La Vega, Rep. Dom.
- 36.** Dra. María Margarita Olivares Gómez. MD.
Especialista en Alergología Clínica.
Clínica Medellín Poblado, Unidad Alergológica. (Medellin Colombia).
- 37.** Dr. Jorge Sánchez. MD. PhD.
Magister en Inmunología, Especialista en Alergología Clínica.
Grupo de Alergología Clínica y Experimental, IPS universitaria, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.
- 38.** Dr. Federico Olivo. MD.
Especialista en Dermatología. Tricólogo-Cirujano capilar. Dermatología Cosmética.
Clínica Corominas, Santiago, República Dominicana.
- 39.** Dr. Jackie Calleja Abuamsha. MD.
Especialista en Ginecología y Obstetricia.
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España.
Director Médico Clínica de Ginecología y Obstetricia Bmum. Madrid, España.
- 40.** Dra. Lidia Maroñas Jiménez. MD.
Dermatóloga. Clínica de Ginecología y Obstetricia Bmum. Madrid, España.
Médico Adjunto Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid, España.
Grupo de investigación Oncología Cutánea Instituto de Investigación i+12.
- 41.** Dr. Patrick Almonte. MD.
Especialista en Alergología
Centro Médico, Universidad Central del Este. San Pedro de Macorís.
Hospital Francisco Moscoso Puello. Santo Domingo, República Dominicana.
- 42.** Dra. Cándida Jocelyn Vargas.
Especialista en Pediatría.
Centro Médico Dr. Ovalle, San Francisco de Macorís.
Hospital Dr. Ángel Concepción Lajara, Tenares, Hmnas. Mirabal
República Dominicana.

- 43.** Dra. Wendy Araly Bloise Polanco.
Especialista en Pediatría.
Instituto de Especialidades Médicas del Nordeste.
San Francisco de Macorís, República Dominicana.
- 44.** Dra. Angie de la Mota Jiménez.
Especialidad en oftalmología.
Subespecialidad en cornea-catarata y cirugía refractiva.
Hospital Dr. Elías Santana. Centro de Oftalmología y Glaucoma.
Santo Domingo, República Dominicana.
- 45.** Dr. Manuel Colomé Hidalgo. Epidemiólogo.
Gerente de Epidemiología del Hospital Pediátrico Dr. Hugo Mendoza,
Profesor Área de la Salud INTEC, República Dominicana.

PRÓLOGO



Recibimos siempre con alegría la publicación de una nueva obra sobre Alergología. En este caso ha sido de la mano de los doctores Guillermo Ángeles y José Alberto Torres, Alergólogos de referencia en la República Dominicana. Ellos han sido capaces de dar un giro a un clásico libro de texto en el que los artífices fundamentales son los alergólogos; han añadido el abordaje de diversos temas de la Alergología desde el punto de vista multidisciplinar.

En el manual han participado otros especialistas que también manejan enfermedades alérgicas en diferentes campos, como Pediatría, Otorrinolaringología, Oftalmología, Neumología, Gastroenterología, Emergencias, Dermatología y Ginecología. Este es un aspecto más actual del abordaje de las enfermedades y, de hecho, en muchos servicios de Alergología ya se ha planteado la creación de unidades multidisciplinarias para ciertas patologías en las que participan especialistas de diferentes áreas.

Esta es la manera de progresar en el campo de la Medicina, más en nuestra especialidad, que no tiene un órgano específico, sino que trata enfermedades que afectan a diferentes órganos y sistemas.

Estamos convencidos de que esta obra tendrá una magnífica acogida por los profesionales de habla hispana que atienden a pacientes con enfermedades alérgicas y aportará información para un mejor diagnóstico, tratamiento y, en definitiva, control de nuestros pacientes. Además, será una buena fuente de información para que las administraciones sanitarias proporcionen el apoyo y los recursos necesarios para que la calidad asistencial en Alergología se mantenga y se mejore.

Mi sincera felicitación a los expertos participantes en esta obra por sus excelentes aportaciones.

Dr. Joaquín Sastre Domínguez

Jefe del Servicio de Alergología de la Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España.

Profesor de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid.

Expresidente de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica

PREFACIO



Las enfermedades alérgicas constituyen una de las epidemias del siglo XXI, evidenciado y referido por numerosos estudios epidemiológicos, afectando a más del 25% de la población mundial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha clasificado las enfermedades alérgicas comunes (Asma inducida por aeroalérgenos, Rinitis alérgica, Dermatitis atópica, Alergia alimentaria y por Fármacos) entre las seis patologías más frecuentes que afectan a la población del mundo, estando implicados diversos profesionales en la atención de los pacientes alérgicos; siendo el especialista en Alergología quien aporta la visión integral de los distintos procesos, reconociendo qué tan importante es su trabajo y el de sus compañeros, para la salud de sus pacientes.

Desde nuestra formación como Especialista en Alergología nos empeñamos en interactuar con las especialidades afines, con el objetivo de crear espacios de discusión y análisis en torno a las enfermedades comunes que compartimos, y así obtener enfoques diferentes. Y claro, el interés común es el de mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

Reconociendo la importancia del enfoque interdisciplinario hemos impartido conferencias a distintas Sociedades afines, como Pediatría, Neumología, Otorrinolaringología, Oftalmología, Gastroenterología, Dermatología, etc., enriqueciéndonos de sus aportes y al mismo tiempo dejando el aura en el camino, del valor e importancia del manejo integral de las enfermedades alérgicas.

La pandemia del Coronavirus-19 surge en marzo del 2020, habiendo irrumpido con fuerza nuestra cotidianidad, modificando pensamientos y formas de entender el mundo que actualmente nos rodea. Pero las crisis nos regalan nuevas oportunidades de aprender, reinventar e ingeniar para transformar y aportar. De aquí nos surge la idea de hacer un libro alrededor de nuestra especialidad, donde pudieran converger distintas especialidades para enriquecer dicha obra y hacerla más atractiva.

Socializamos dicha iniciativa con nuestro amigo y colega, el Dr. José Alberto Torres Hernández, quien igualmente que un servidor, se había formado en España, por lo tanto tenía la misma formación profesional y visión integradora en la práctica de nuestra especialidad, por lo que las cosas se facilitaron, acogiendo y valorando este desde el primer momento, la misma ilusión, pasión y motivación con tal de que fuera posible la presente obra.

Después de lo comentado, podrán entender la importancia de esta obra, donde hemos integrado colaboradores de distintos países y especialidades, que de una u otra manera tienen incidencias científicas, aportando en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades alérgicas. Agradecemos a todos los profesionales que han colaborado para ser posible esta obra, ofreciéndonos sus aportes y experiencias.

Dejamos en sus manos esta obra: *Abordaje multidisciplinario de las enfermedades alérgicas*, con el aporte científico de profesionales españoles, dominicanos y de otros países de Latinoamérica, con una actualización en primera línea y que tiene como objetivo principal enriquecer el abordaje sistémico de las enfermedades alérgicas, teniendo como resultado una mayor calidad de vida para nuestros pacientes, que son el objetivo esencial del presente trabajo.

Dr. Guillermo Ángeles Fernández

Dr. José Alberto Torres Hernández

INTRODUCCIÓN



Las enfermedades alérgicas han aumentado de forma exponencial en el mundo. Y por lo visto, seguirán aumentando según las proyecciones estadísticas hasta alcanzar a la mitad de la población mundial para el año 2050. Diversos factores epigenéticos, dietéticos, ambientales, inmunológicos y moleculares han sido y siguen siendo involucrados en este significativo auge experimentado, el cual juega un papel preponderante en la prevalencia y la complejidad de estas condiciones, a tal punto, de que hoy día, no solo estudiamos enfermedades, sino enfermos.

Del mismo modo, viene sucediendo en otras áreas de la medicina, incluso, esta evidente heterogeneidad en los pacientes que sufren una misma condición de salud nos ha obligado a caracterizar y clasificarlos bajo diversos patrones nosológicos que hoy día llamamos: “fenotipos” y “endotipos”, haciendo del estudio de nuestras patologías algo cada vez más específico y particular.

No obstante, esta “medicina de precisión y personalización” que estamos ejerciendo de forma minuciosa y casi rutinaria, donde el estudio de las enfermedades en sentido general, los continuos descubrimientos, el avance de nuevas tecnologías, las innovaciones en el uso combinado de las ya existentes, así como la longevidad, están propiciando el empoderamiento del paciente. Eso ocasiona nuevos abordajes en cómo prevenimos, diagnosticamos y curamos las enfermedades.

Como consecuencia, **el paciente está siendo gestor de su propio bienestar**, ya que tiene información de sí mismo en tiempo real. Ante esto, el médico tendrá que estar en grandes centros hospitalarios para ser resolutivo, ya que contará con dispositivos de alta tecnología, interconectados y con acceso a sistemas inteligentes que faciliten la toma de decisiones.

Dado que los problemas de salud son cada vez más complejos y por consecuencia también lo son sus soluciones, hoy es casi inconcebible que una organización de salud ya sea hospitalaria o de cualquier otro tipo, intente afrontar este futuro con modelos tradicionales de liderazgo y gestión, basados en una hegemonía del médico.

No podemos pretender que un médico en forma aislada sea capaz de manejar toda la información y saber cómo aplicar la amplia gama de nuevas herramientas necesarias en beneficio de los enfermos. En el escenario actual, se hace imprescindible el trabajo en equipo y que los integrantes se especialicen.

Ante esa realidad, ¿qué tan preparado está el personal médico para trabajar de la mano con profesionales de otras disciplinas para afrontar estos retos? ¿Están las instituciones de salud (hospitales, laboratorios y centros especializados) preparadas para la formación de profesionales que interactúen de manera interdisciplinaria?

Las enfermedades prevalentes requieren un abordaje multidisciplinario. Por esto, diversas organizaciones internacionales están promoviendo la formación interprofesional como la única forma de garantizar una efectiva colaboración entre equipos de salud, en términos de comunicación asertiva que reduzca la brecha en cuanto a rangos de poder entre las profesiones.

La propuesta debe estar enfocada en convertir los espacios hospitalarios y clínicos en **comunidades de aprendizaje y práctica**, que permitan entrenar a sus equipos de trabajo en afrontar estos nuevos retos a través del aporte intelectual de cada disciplina. Para ello, es indispensable que las instituciones fomenten confianza entre los diferentes profesionales logrando un intercambio del conocimiento tácito y así, alcanzar

una práctica compartida que conlleve a una inteligencia colectiva. Con esto, habrá una experiencia integral que ayudará a identificar escenarios y oportunidades de mejora.

Al realizar un abordaje interdisciplinario el principal objetivo que se tiene es la combinación y/o colaboración de diferentes equipos médicos para desde el conocimiento de sus respectivas áreas de especialidad.

Desde nuestro punto de vista como alergólogos consideramos de gran utilidad incentivar el uso de este tipo de abordaje, una vez tenemos un paciente con una patología común a varias especialidades. Esta práctica no solo fomenta la buena relación entre colegas, sino que mejora la praxis médica, la libertad de opinión, enfoque y criterios para converger luego en un mismo camino que permita obtener resultados favorables, orientando así un diagnóstico oportuno aplicando diversos métodos, reduciendo las posibles complicaciones y a la vez disminuyendo gastos.

Patologías tan complejas, interesantes y cada día más prevalentes, como lo es el Asma bronquial, hace precisamente necesario el enfoque desde distintos “ángulos”, etapas en la vida del paciente, comorbilidades asociadas (no necesariamente de índole alergológico) etcétera, por diversos Especialistas interrelacionados, que aun siguiendo lo establecido por las Guías de manejo de esta patología, deja también espacio para la discrepancia en ocasiones y el manejo de la enfermedad adaptada a las realidades sociales y económicas de cada país, región o del mismo paciente. Por lo tanto, no podemos tratar ninguna patología como Dogma de fe ni tampoco con criterios impuestos de un Especialista sobre el de otro.

En conclusión, lo que queremos transmitir a partir de esta obra pionera en nuestra Especialidad es: primero, que el lector sea capaz de entender y asumir la realidad de la práctica médica que hemos comentado arriba, asumiendo nuestro rol, cada uno desde su acera profesional, en cuanto a lo que es el tratamiento colectivo de las enfermedades en el siglo XXI se refiere.

Y segundo, entender el hecho de que cada día veremos una medicina más personalizada y precisa; donde iremos descubriendo nuevos aspectos fisiopatológicos, inmunológicos y moleculares de las mismas. Esta práctica lejos de distanciarnos unos con otros, nos llevará a trabajar de forma mancomunada, enriqueciéndonos todos como profesionales, con la única finalidad de imponer una razón objetiva y el buen hacer del médico en beneficio de nuestros pacientes.

Dr. José Alberto Torres Hernández

Dr. Guillermo Ángeles Fernández

Calidad de vida de los pacientes con enfermedades alérgicas

Dr. Guillermo Ángeles Fernández; Dr. Darío Antolín Américo

Introducción

La **Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVR)** considera los efectos de una enfermedad y su tratamiento, según es percibido por el paciente, basado en aspectos sociales, psicológicos y físicos. En un sistema sanitario donde el paciente es el componente crucial y la atención se centra en él, la investigación sobre calidad de vida en pacientes alérgicos a alimentos puede proporcionar medidas que mejoren el manejo, cuidado y experiencias para los pacientes y sus familias, ⁽¹⁾

Debido al avance en las prestaciones sociales y, en especial en el ámbito sanitario de los países industrializados, el **concepto de salud** ha sufrido modificaciones. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se define como el **estado de completo bienestar a nivel físico, psíquico y social, y no meramente como la ausencia de enfermedad**. Por tanto, resulta imprescindible la existencia de **nuevos indicadores** que evalúen el estado de salud, la utilidad que el paciente hace de esta y la satisfacción que ello le produce. Denominamos Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) al componente de calidad de vida global, determinado principalmente por la salud del individuo, virtud modificable por las intervenciones médicas. ⁽²⁾

La información proporcionada por la anamnesis constituye parte importante del proceso de la evaluación de la salud de un individuo determinado. No obstante, debido a que la percepción es un acto subjetivo, la calidad de vida es difícil de cuantificar por parte del médico. ⁽³⁾ Por ello, la creación y validación de cuestionarios que aporten información sobre la calidad de vida de un paciente supone un gran avance para el abordaje global del mismo. ^(1,3)

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 ⁽⁴⁾:

- 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.

Existen **dos tipos** de cuestionarios:

- **Genéricos:** Aportan mediciones generales del estatus de salud, permitiendo conocer cualitativa y cuantitativamente qué aspectos de esta están afectados en comparación con las 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]).⁽⁵⁾ Por otra parte, permiten la comparación de la afectación de una determinada enfermedad con patologías diferentes.⁽³⁾ Presentan falta de sensibilidad para detectar cambios en la CVRS.

• **Específicos:** Detectan con mayor sensibilidad que los genéricos los cambios para una enfermedad concreta, aunque por el contrario no permiten comparar con otras enfermedades. Responden más sensiblemente a los cambios que los genéricos. Tienen la ventaja de ser adaptables a poblaciones concretas ⁽¹⁾.

Figura 1. Diferencias entre cuestionarios genéricos y específicos



Tabla 1. Cuestionarios sobre calidad de vida relacionada con la salud en español, frecuentemente utilizados para enfermedades alérgicas.

Rinitis alérgica	Asma	Alergia cutánea	Alimentos	Himenópteros	Inmunoterapia
RQLQ	AQLQ	UAS, UAS7	FAQLQ-AF(2)	HICAVI(6,7)	VAS(8)
ESPRINT-15	PAQLQ	CU-Q2oL	FAQLQ-PF(9)		
WPAI	SF-36	HAE-QoL	FAQLQ-PB(1)a		
SF-36, SF-12			PADQLQ		

RQLQ: Rhinitis Quality of Life Questionnaire

AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire

UAS: Urticaria Activity Score

FAQLQ: Food Allergy Quality of Life Questionnaire

SF-36 y SF-12: Short Form-36 y Short Form-12

Interpretación de los resultados

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.^(1,4)

Sin embargo, los pacientes pueden experimentar cambios importantes en su CVRS sin que se produzcan en sus índices clínicos.

Urticaria

Diversos estudios han mostrado que la urticaria presenta un impacto importante en la calidad de vida de los pacientes y por tanto hay que considerarla en la calidad de vida relacionada con la salud (*Health related quality of life*, HRQOL), impactando en su cuidado personal, en la interacción social y en las actividades de ocio, en la movilidad, sueño y trabajo.⁽¹⁰⁾ Comparando con grupos de referencia de la población general, los pacientes con urticaria crónica presentaban peores puntuaciones en todos los dominios del cuestionario SF-36, que pacientes con alergia respiratoria. Además, las puntuaciones sobre la escala o dominio satisfacción de su vida también se hallaban afectados. El cuestionario **Urticaria Activity Score (UAS)** evalúa los síntomas (picor) y signos (habones) de la urticaria crónica espontánea. El cuestionario **UAS7** se calcula como la suma durante 7 días de la intensidad de picor (puntuación de la gravedad del picor) y el número de habones (rango: 0-42), con mayores puntuaciones cuanto mayor es la actividad de la urticaria. La diferencia mínima clínicamente importante se situó en un cambio de 7-8 puntos del UAS7.⁽¹⁰⁾ No obstante, el cuestionario UAS/UAS7 es de actividad, siendo el verdadero cuestionario específico de calidad de vida para urticaria el **CU-Q2oL**, que ha sido validado al español.⁽¹¹⁾

Los pacientes con angioedema hereditario tienen limitaciones importantes en su vida diaria, dado que es una enfermedad poco frecuente, pero con una carga socioeconómica importante. Su diagnóstico tardío, el mal uso de medicación por desconocimiento de la patología y sus efectos adversos aparejados constituyen un reto importante para el manejo de estos pacientes. El cuestionario **HAE-QoL** incluye 25 preguntas y 7 dimensiones o dominios: dificultades en el tratamiento, funcionamiento físico y salud, estigma relacionado con la enfermedad, afectación emocional y social.⁽¹²⁾

Calidad de vida en alergia a los alimentos

Según datos de Alergológica 92, la sensación de enfermedad en cuanto a la alergia alimentaria se presenta con menor frecuencia que en otras enfermedades alérgicas (solo un 11%) y, además, una alta proporción de los pacientes con alergia alimentaria (72%) dicen que su vida diaria no se ve afectada por la enfermedad; casi la mitad de ellos (46%) necesitan acudir a urgencias, siendo esta proporción más elevada que en otras enfermedades alérgicas. En datos de Alergológica 2005⁽¹³⁾95% CI, 6.7%-8.1%, estudio prospectivo a nivel de todo el estado español y realizado sobre 4991 pacientes que acudían a las consultas de alergia, la media de la escala física de calidad de vida mediante el cuestionario genérico SF-12 fue 45.8 (percentil 25 de la población española de referencia), y 46.6% en la escala mental. Esto significa que los pacientes afectados de alergia alimentaria perciben su calidad de vida como peor que el 75% de la población española con edad y sexo similares, tanto en la escala física como en la mental. En este estudio realizado en 2005 se observó un 7,4% de pacientes afectados con alergia alimentaria, porcentaje más del doble al obtenido según los datos del estudio previo realizado en 1992.⁽¹⁾

En los niños y adolescentes con pluripatología alérgica, se ha valorado de forma global la CVRS mediante el cuestionario **PADQLQ** (Paediatric Quality of Life Questionnaire)^(1,13,14)95% CI, 6.7%-8.1%, encontrándose que la frecuencia de presentación de alergia a alimentos es elevada (19%) estando, además, presente como proceso asociado en casi la mitad de los pacientes que presentan algún tipo de enfermedad alérgica. Más significativos

son los resultados obtenidos cuando se ha medido el impacto sobre la vida familiar. Así, comparando la afectación sobre la CVRS que en la infancia puede producir una enfermedad crónica que conlleve limitaciones físicas de intensidad creciente, como ocurre con la artritis reumatoide, frente a la AA (alergia a cacahuete), utilizando una escala visual analógica y un cuestionario genérico IFQ (Impact family Questionnaire), se ha encontrado que las actividades diarias de los niños y las actividades sociales de las familias están más alteradas en la AA que en la artritis reumatoide.^{(14)by proxy}

Desde inicios de los años 2000, se han ido creando cuestionarios específicos, válidos y fiables, siguiendo los pasos necesarios para un abordaje global, tanto clínico como psicométrico, del paciente afecto con alergia alimentaria, incluyendo diferentes cuestionarios específicos para grupos de edad distintos, con sus peculiaridades características.

Flokstra-de Blok et al. desarrollaron y validaron el primer cuestionario específico de CVRS para pacientes alérgicos a alimentos adultos y demostraron que discriminaba entre pacientes que diferían en gravedad o síntomas (anafilaxia frente a no anafilaxia) y número de alergias alimentarias.^(2,15)

Los estudios de calidad de vida han ensalzado o destacado la naturaleza subjetiva de vivir con una enfermedad, en la cual la percepción personal se halla influenciada por factores emocionales, sociales y cognitivos de forma individual.⁽¹⁾

En un estudio realizado en el Reino Unido, aproximadamente un 20% de las reacciones anafilácticas por alimentos que fueron comunicadas habían surgido mientras el niño estaba en el colegio ^{(14)by proxy}. Un porcentaje mayor al 30% de padres de niños con alergia alimentaria realizan más de una visita al mes al colegio de sus hijos para hablar sobre temas concernientes a la alergia alimentaria de sus hijos.⁽¹⁶⁾

Es importante destacar que la calidad de vida no solamente se afecta en el paciente, sino en los familiares directos, conocidos, amigos y coincidentes en el trabajo o en su tiempo de ocio.

Tabla 2. Factores que afectan a la calidad de vida de forma significativa en pacientes con alergia a los alimentos [modificada de (17)]

1. Vigilancia constante de evitación de alimentos específicos para prevenir una reacción alérgica
2. Manejo de una reacción aguda a un alimento
3. Experimentar una reacción anafiláctica
4. Alergia a pescado y leche en adultos y a cacahuete y soja en edad infantil presenta mayor impacto en la calidad de vida que otros alimentos
5. La prueba de provocación controlada a alimentos produce una mejoría de la calidad de vida independientemente del resultado de la misma (aunque su efecto se ha demostrado solo los 6 primeros meses tras la prueba)
6. Gravedad de enfermedad percibida
7. País de origen
8. Niños con >2 alergias a alimentos
9. Niños de más edad y aquellos con hermanos o madre afectados de alergia
10. La inducción oral de tolerancia a cacahuete, huevo o leche mejora la calidad de vida de los pacientes.

Rinoconjuntivitis y calidad de vida

La rinoconjuntivitis alérgica se considera una entidad que afecta a la calidad de vida y produce no solamente absentismo sino presentismo laboral. Es una entidad que afecta hasta el 20-25% de la población mundial. La rinoconjuntivitis alérgica es un factor de riesgo para el desarrollo de comorbilidades como el asma, alteración del sueño y del humor y afecta a las actividades de la vida diaria y el rendimiento en el trabajo o en la escuela, produciendo un impacto negativo en la calidad de vida relacionada con la salud.

El cuestionario **ESPRINT-15** es un instrumento específico y validado al español para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes adultos con rinitis alérgica ⁽¹⁸⁾. El cuestionario ESPRINT-15 tiene dos versiones, por una parte, el ESPRINT para pacientes, en el que el propio paciente puede valorar su grado de afectación de calidad de vida en relación con la rinitis alérgica y así contribuir a una mayor concienciación sobre la enfermedad. Además, existe un cuestionario para profesionales, para el uso del parámetro diagnóstico de calidad de vida, que además facilita el empleo y la interpretación de los resultados para el registro de la evolución de la calidad de vida de los pacientes con rinitis alérgica.

El impacto sobre el rendimiento y la productividad laboral es importante en pacientes con rinoconjuntivitis moderada-grave, debido a los síntomas cardinales de la rinitis, a la afectación al sueño y los efectos secundarios tipo somnolencia que pueden causar algunos antihistamínicos, como se ha demostrado en el estudio CAPRI ⁽¹⁹⁾. Este interesante estudio realizado en atención primaria demostró que hasta un 4% de absentismo laboral y un 23% de presentismo es debido a la rinitis alérgica, cifras que son mayores que para otras patologías como diabetes mellitus y otra hipertensión. La rinitis alérgica muestra su impacto en el ámbito laboral mediante el cuestionario *Work Productivity and Activity Impairment*”, (WPAI) y gracias a este cuestionario específico no solo se evalúa el impacto de la rinitis, sino que se evalúa la mejoría específica que se produce tras el uso de tratamiento ^(20,21).

Inmunoterapia

La calidad de vida de los pacientes con rinoconjuntivitis y asma mejora con la inmunoterapia subcutánea y sublingual (SLIT, por sus siglas en inglés). ⁽²²⁻²⁶⁾ La inmunoterapia subcutánea se ha mostrado en mejorar más de un 50% la calidad de vida y la escala visual analógica de los pacientes con rinoconjuntivitis alérgica por pólenes y/o ácaros, tras 3 años de inmunoterapia, con mejoría significativa ya desde el final del 1er año, lo que se incrementa entre los años 1 y 3. ⁽²⁶⁾ Además, habitualmente para evaluar el impacto de la inmunoterapia, en los estudios clínicos se utiliza la escala visual analógica (VAS, por sus siglas en inglés). ⁽²⁷⁾

La inmunoterapia sublingual se ha mostrado efectiva en pacientes con asma alérgica inducida por pólenes en adultos y en niños ⁽²⁸⁾. La inmunoterapia mejora los síntomas de asma y el uso de medicación ^(29,30) y en 2 estudios se ha demostrado una reducción de la hiperreactividad bronquial en niños y adultos con alergia por pólenes. ^(31,32)

En una revisión sistemática exhaustiva, los autores concluyen que el nivel de evidencia a favor de la SLIT es alto con respecto a los síntomas de asma, pero moderado en relación con el uso de medicación, la puntuación combinada de asma y rinitis y la calidad de vida. ⁽³³⁾

Alergia a himenópteros

Se ha desarrollado un cuestionario de calidad de vida específico en español para determinar la calidad de vida de los pacientes alérgicos al veneno de insectos himenópteros denominado HICAVI. Dicho cuestionario ha demostrado que la calidad de vida de los pacientes alérgicos a himenópteros es muy baja, debido a la ansiedad de presentar una picadura debida a exposición accidental ^(6,7,34).

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:

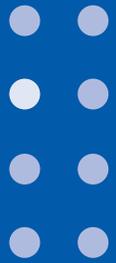
- Evaluar pacientes individuales en la práctica clínica habitual.
- Estudiar poblaciones, ya sean generales o con una enfermedad específica, con el fin de planificar, asignar recursos, evaluar políticas sanitarias y comparar poblaciones.
- Valorar el impacto de la enfermedad en correlación con su gravedad.
- Diseñar ensayos clínicos, ya que su utilización resulta indispensable actualmente para aportar una visión holística de la enfermedad alérgica en su esfera psíquica, física y social.

Bibliografía

1. Antolín-Américo D. Alergia Alimentaria y Calidad de Vida. Universidad de Alcalá; 2012.
2. Antolin-Amerigo D, Cerecedo Carballo I, Muriel A, Fernández-Rivas M, Diéguez Pastor M, Flokstra-de Blok B, et al. Validation of the spanish version of the food allergy quality of life questionnaire- adult form (S-FAQLQ-AF). *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25(4).
3. Petrova M, Sutcliffe P, Fulford KWMB, Dale J. Search terms and a validated brief search filter to retrieve publications on health-related values in Medline: a word frequency analysis study. *J Am Med Inform Assoc*. 2012;19(3):479–88.
4. Chivato T CCG rápida para residentes de AE, Luzán 5 SA (1era EM 334 P. Guía rápida para residentes de alergología. Vol. 4. 2016. 64–75 p.
5. Jenkinson C, Layte R, Jenkinson D, Lawrence K, Petersen S, Paice C, et al. A shorter form health survey: can the SF-12 replicate results from the SF-36 in longitudinal studies? *J Public Health Med*. 1997 Jun;19(2):179–86.
6. Armisen M, Guspi R, Alfaya T, Cruz S, Fernández S, Domínguez-Noche C, et al. Cross-Sectional Validation of a Quality of Life Questionnaire in Spanish for Patients Allergic to Hymenoptera Venom. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25(3):176–82.
7. Alfaya T, Vega A, Domínguez-Noche C, Ruiz B, Marqués L, Sánchez-Morillas L. Longitudinal Validation of the Spanish Version of the Health-Related Quality of Life Questionnaire for Hymenoptera Venom Allergy (HRQLHA). *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25(6):426–30.
8. Dávila I, Navarro A, Domínguez-Ortega J, Alonso A, Antolín-Américo D, Diéguez MC, et al. SLIT: indications, follow-up, and management. *J Investig Allergol & Clin Immunol*. 2014;24 Suppl 1.
9. Manso L, Pineda R, Huertas B, Fernández-Rivas M, Diéguez MC, Cerecedo I, et al. Validation of the spanish version of the food allergy quality of life questionnaire-parent form (S-FAQLQ-PF). *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(6).
10. Jauregui I, Gimenez-Arnau A, Bartra J, Labrador-Horrillo M, de Frutos JO, Silvestre JF, et al. Psychometric properties of the Spanish version of the once-daily Urticaria Activity Score (UAS) in patients with chronic spontaneous urticaria managed in clinical practice (the EVALUAS study). *Health Qual Life Outcomes*. 2019 Jan;17(1):23.
11. Valero A, Herdman M, Bartra J, Ferrer M, Jáuregui I, Dávila I, et al. Adaptation and validation of the Spanish version of the Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-Q2oL). *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18(6):426–32.
12. Prior N, Remor E, Pérez-Fernández E, Caminoa M, Gómez-Traseira C, Gayá F, et al. Psychometric Field Study of Hereditary Angioedema Quality of Life Questionnaire for Adults: HAE-QoL. *J allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(3):464-473.e4.
13. Fernández Rivas M. Food allergy in Alergológica-2005. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19 Suppl 2:37–44.
14. Primeau MN, Kagan R, Joseph L, Lim H, Dufresne C, Duffy C, et al. The psychological burden of peanut allergy as perceived by adults with peanut allergy and the parents of peanut-allergic children. *Clin Exp allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2000 Aug;30(8):1135–43.
15. Flokstra-de Blok BMJ, van der Meulen GN, DunnGalvin A, Vlieg-Boerstra BJ, Oude Elberink JNG, Duiverman EJ, et al. Development and validation of the Food Allergy Quality of Life Questionnaire - Adult Form. *Allergy*. 2009 Aug;64(8):1209–17.
16. Marklund B, Ahlstedt S, Nordström G. Health-related quality of life in food hypersensitive schoolchildren and their families: parents' perceptions. *Health Qual Life Outcomes*. 2006 Aug;4:48.
17. Antolín-Américo D, Manso L, Caminati M, de la Hoz Caballer B, Cerecedo I, Muriel A, et al. Quality of life in patients with food allergy. *Clin Mol Allergy*. 2016;14(1).

18. Valero A, Izquierdo I, Sastre J, Navarro AM, Baró E, Martí-Guadaño E, et al. ESPRINT-15 questionnaire (Spanish version): reference values according to disease severity using both the original and the modified ARIA classifications. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23(1):14–9.
19. De La Hoz Caballer B, Rodríguez M, Fraj J, Cerecedo I, Antolín-Américo D, Colás C. Allergic rhinitis and its impact on work productivity in primary care practice and a comparison with other common diseases: The Cross-sectional study to evAluate work Productivity in allergic Rhinitis compared with other common diseases (CAPRI) study. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26(5).
20. Bousquet J, Demarteau N, Mullol J, van den Akker-van Marle ME, Van Ganse E, Bachert C. Costs associated with persistent allergic rhinitis are reduced by levocetirizine. *Allergy*. 2005 Jun;60(6):788–94.
21. Okubo K, Gotoh M, Shimada K, Ritsu M, Okuda M, Crawford B. Fexofenadine improves the quality of life and work productivity in Japanese patients with seasonal allergic rhinitis during the peak cedar pollinosis season. *Int Arch Allergy Immunol*. 2005 Feb;136(2):148–54.
22. Nieto A, Mazon A, Pamies R, Bruno L, Navarro M, Montanes A. Sublingual immunotherapy for allergic respiratory diseases: an evaluation of meta-analyses. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Jul;124(1):132–57.
23. Olaguibel JM, Alvarez Puebla MJ. Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children. Conclusions from one meta-analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2005;15(1):9–16.
24. Senna G, Calderon M, Makatsori M, Ridolo E, Passalacqua G. An evidence-based appraisal of the surrogate markers of efficacy of allergen immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011 Aug;11(4):375–80.
25. Antolín-Américo D, Tabar IA, Del Mar Fernández-Nieto M, Callejo-Melgosa AM, Muñoz-Bellido FJ, Martínez-Alonso JC, et al. Satisfaction and quality of life of allergic patients following sublingual five-grass pollen tablet immunotherapy in Spain. *Drugs Context*. 2017;6.
26. Proctor T, Morrrough E, Fenske O, Allatt S, Hughes SM, Sharma V, et al. Impact on quality of life and safety of sublingual and subcutaneous immunotherapy in children with severe house dust mite and pollen-associated allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Transl Allergy*. 2020; 10:10.
27. Uriarte SA, Sastre J. Subcutaneous Immunotherapy with High-Dose Cat and Dog Extracts: A Real-life Study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(3):169–74.
28. Larenas-Linnemann D. Sublingual immunotherapy in children: complete and updated review supporting evidence of effect. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009 Apr;9(2):168–76.
29. Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, Funck J, Kimmig M, Klimek L, et al. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Jan;123(1):167-173.e7.
30. Pajno GB, Vita D, Parmiani S, Caminiti L, La Grutta S, Barberio G. Impact of sublingual immunotherapy on seasonal asthma and skin reactivity in children allergic to Parietaria pollen treated with inhaled fluticasone propionate. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2003 Dec;33(12):1641–7.
31. Pajno GB, Passalacqua G, Vita D, Caminiti L, Parmiani S, Barberio G. Sublingual immunotherapy abrogates seasonal bronchial hyperresponsiveness in children with Parietaria-induced respiratory allergy: a randomized controlled trial. *Allergy*. 2004 Aug;59(8):883–7.
32. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Clinical, functional, and immunologic effects of sublingual immunotherapy in birch pollinosis: a 3-year randomized controlled study. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Jun;115(6):1184–8.
33. Lin SY, Erekosima N, Kim JM, Ramanathan M, Suarez-Cuervo C, Chelladurai Y, et al. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *JAMA*. 2013 Mar;309(12):1278–88.
34. Alfaya Arias T, Soriano Gómis V, Soto Mera T, Vega Castro A, Vega Gutiérrez JM, Alonso Llamazares A, et al. Key issues in hymenoptera venom allergy: An update. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(1).

Epidemiología de las enfermedades alérgicas a nivel mundial



Dr. Manuel Colomé Hidalgo

Las enfermedades alérgicas obedecen a una serie de trastornos caracterizados por una respuesta inmunológica de hipersensibilidad inmediata (Tipo 1) mediada por Inmunoglobulina E específica (IgE)¹. El alérgeno ingresa al organismo por inhalación, ingestión, inyección o contacto directo, provocando que las células B secreten IgE específica; la cual se une a los receptores de IgE de alta afinidad (FcεRI y FcεRII) en la superficie de los mastocitos. Tras la reexposición, el alérgeno provoca la degranulación de los mastocitos por reticulación de la IgE específica que se encuentra en la superficie de los mastocitos, liberando mediadores químicos como la histamina y la triptasa y produciendo prostaglandinas y leucotrienos^{2,3}. Los efectos de la cascada de eventos moleculares de este proceso de sensibilización se expresan clínicamente sobre órganos diana (tracto respiratorio: rinitis y asma; piel: dermatitis y urticaria; multisistémico: anafilaxia, entre otros), dando como resultado los signos y síntomas que constituyen la enfermedad alérgica^{4,5}. Los alérgenos comunes incluyen pólenes, esporas de moho, ácaros del polvo doméstico y epitelios de animales, pero también pueden incluir alimentos, medicamentos, productos biológicos y venenos por picaduras de insectos. La respuesta alérgica dependerá de la vía de exposición (aeroalergeno inhalado: respiratoria; ingerida o inyectada: reacciones gastrointestinales, cutáneas o anafilácticas)⁶.

Frecuencia

En las últimas tres décadas la incidencia de las enfermedades alérgicas ha ido incrementándose en todo el mundo. Al menos el 30% de la población mundial y casi el 80% de las familias están afectadas de algún tipo de alergia como asma, la rinosinusitis, la dermatitis atópica y las alergias a alimentos, fármacos y picaduras de insectos que amenazan la vida⁷. Estudios recientes estiman que para el año 2050 la mitad de la población sufrirá de algún tipo de alergia debido a la contaminación ambiental y el cambio climático, lo que representa un serio problema de salud pública^{8,9}. La frecuencia de las enfermedades alérgicas no se conoce con exactitud debido a la falta de estudios epidemiológicos al respecto, sin embargo, puede variar según las condiciones genéticas, ambientales y sociales de cada país. La Tabla 1 resume la frecuencia y las características de las enfermedades alérgicas de mayor importancia clínica.

Tabla 1. Enfermedades alérgicas y su frecuencia

Enfermedad	Frecuencia y características generales
Rinitis	Es la enfermedad alérgica más frecuente, afectando entre el 25-30% de la población de países desarrollados ¹⁰ .
Asma	Es la segunda más frecuente, afecta entre el 1-18% de la población en diferentes países ¹¹ .
Urticaria	Puede afectar hasta el 20% de la población en algún momento de la vida y se relaciona con angioedema en el 40% de los casos (10% angioedema sin urticaria) ¹² .
Dermatitis atópica	Es la dermatitis infantil más frecuente, afecta entre el 15 y el 30% de los niños en países desarrollados ¹³ .
Dermatitis alérgica de contacto	Representa el 70-90% de las enfermedades ocupacionales de la piel. La prevalencia se ha estimado en 8.2% ¹⁴ .
Alergia a los alimentos	Entre el 1-3% de la población general y hasta un 8% en niños menores de tres años ^{10,15} .

Enfermedad	Frecuencia y características generales
Alergia farmacológica	Aproximadamente afectan al 7% de la población general y representan el 15% de todas las reacciones adversas a medicamentos ¹⁶ .
Anafilaxia	Es una reacción alérgica grave y potencialmente mortal. La incidencia es de 3.2-30 casos/100.000 personas/año y el 1% de los episodios son mortales ¹⁷ .

Etiología y factores de riesgo

La etiología de las enfermedades alérgicas es fundamentalmente multifactorial. La aproximación al diagnóstico etiológico implica considerar la cronología de los signos y síntomas junto a aspectos clínicos, epidemiológicos, climáticos, sociales y otros. Varios factores de riesgo han sido estudiados a lo largo del tiempo, su identificación es clave a la hora de establecer medidas de prevención eficaces para modular la enfermedad y a su vez plantean un desafío para su prevención.

Genético: la atopia se refiere a una predisposición genética a producir una mayor cantidad de IgE en respuesta a la presencia de alérgenos, esta se asocia a un mayor riesgo de desarrollar una o más de las enfermedades atópicas. Los hijos de progenitores alérgicos tienen entre un 30 y un 50% de probabilidad de también serlo³. Estudios de asociación genéticos han identificado genes con potencial implicación para el desarrollo de enfermedades alérgicas, entre los cuales tenemos: Asma (IL1LR1/IL18R1, HLA-D1, IL33, SMAD3, ORMDL3/GSDMB, IL2RB, RAD50-IL13, HLA-DRDQ, TSLP y PYHIN1), dermatitis atópica (OVL1, ACTL9, KIF3A, IL4, I13, C11ORF30 y LRRC32), rinitis (C11ORF30 y LRRC32), esofagitis eosinófila (TSLP) y medicamentos (Abacavir: HLA-B*57:01; Alopurinol: HLA-B*58:01; Carbamacepina: HLA-B*15:02, HLA-B*15:11, HLA-A*31:01 y Nevirapina: HLA-B*35:05³).

Ambiente: los ambientes cálidos y húmedos favorecen la proliferación de alérgenos comunes como el polen, los ácaros del polvo y los mohos¹⁸. Por otra parte, el incremento de las temperaturas producto del cambio climático, así como también el incremento y la concentración de las emisiones de gases del efecto invernadero (dióxido de carbono [CO₂], metano [CH₄], óxido nitroso [N₂O] y gases fluorados) están dando como resultado una mayor producción de polen y alergenidad y un avance y alargamiento de la temporada de polen⁸. La pérdida de la biodiversidad afecta al microbioma, provocando disbiosis, enfermedades inflamatorias, autoinmunes y neurológicas¹⁹.

Microbioma: el microbioma intestinal juega un rol esencial en el desarrollo y la regulación de la respuesta del sistema inmune a través de metabolitos derivados (ácidos grasos, vitaminas y aminoácidos)²⁰. La pérdida del estado de homeostasis del microbioma se ha asociado con la aparición de enfermedades gastrointestinales crónicas, metabólicas, cardiovasculares, neurológicas y algunos tipos de neoplasias. La reducción de los géneros de las bacterias *Faecalibacterium*, *Lachnospira*, *Veillonella* y *Rothia* en lactantes menores se relaciona con las enfermedades alérgicas. La falta de exposición temprana a los alérgenos durante los primeros años de vida incrementa el riesgo de sensibilización porque inhibe la respuesta inmunitaria natural, esta teoría es mejor conocida como “hipótesis de la higiene”²¹.

Alimentos: prácticamente cualquier alimento puede causar alergias alimentarias, sin embargo, los alimentos y sus sustancias alergénicas más comunes en niños son la leche (Betaglactoglobulina, alfa-lactoalbúmina, seroalbúmina, gammaglobulina y caseína), soja (Globulinas, sobre todo la fracción 2S y la fracción sérica), huevos (Ovoalbúmina, ovomucoide, conalbúmina y lisozima), cacahuetes (Ara-h-I y Ara-h-II) y trigo y en adultos las nueces (Jug-r-1, amandina, Cor-a-1, etc.) y mariscos (Antígeno I y Antígeno II, tropomiosina y parvalbúminas)^{15,22}.

Ocupación: la exposición laboral a un agente sensibilizante a través de la piel y las membranas mucosas puede desencadenar respuesta alérgica. Entre los sectores laborales más expuestos podemos mencionar: servicios de salud, hostelería, construcción, mecánica, carpintería, productos químicos, agricultura, ganadería y otros²³.

Medicamentos: las reacciones de hipersensibilidad farmacológica suelen ser impredecibles y potencialmente mortales. Entre los fármacos implicados se encuentran: β -lactámicos, trimetoprim-sulfametoxazol, vancomicina, antiinflamatorios no esteroideos como ibuprofeno y aspirina, anticonvulsivantes, quimioterapia oncológica, entre otros¹⁶.

Enfermedades infecciosas: las infecciones virales y la exposición a alérgenos actúan sinérgicamente potenciando la aparición o exacerbando las enfermedades alérgicas. Se ha establecido que la infección por ciertos virus respiratorios puede aumentar la sensibilidad a enfermedades alérgicas. Los virus más frecuentemente implicados son: virus sincitial respiratorio, influenza y rinovirus humano; y en menor frecuencia los coronavirus, parainfluenza, adenovirus, metaneumovirus y bocavirus²⁴. Por otra parte, también se ha descrito que la colonización o infección por algunas bacterias tienen efectos similares con la sensibilización de alérgenos, ya sea por sí mismas o en combinación con agentes virales, entre estas tenemos: *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catharralis* y *Staphylococcus aureus*²⁵.

Ácaros del polvo doméstico: en la mayoría de los países los ácaros tienen una gran importancia como inductores de alergias, excepto en aquellos con zonas áridas, frío extremo y gran altitud. Las especies de importancia clínica conocida son *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, *B. tropicalis*²⁶.

Plantas, polen, mohos y factores geográficos: Las concentraciones de polen, la región y sus temporadas estacionales pueden incrementar la severidad de los síntomas de las enfermedades alergias²⁷. Los alérgenos del polen de las plantas Fagales, Oleaceae y Cupressaceae están ampliamente distribuidos en todo el mundo y son los de mayor relevancia clínica²⁶. La sensibilización al polen de gramíneas depende del clima y el lugar, pudiendo afectar hasta el 30% de la población. Las plantas herbáceas con mayor implicación alérgica son las familias *Amaranthaceae*, *Asteraceae*, *Urticaceae*, *Plantaginaceae*, *Brassicaceae*, entre otras²⁸. En cuanto al aspecto geográfico, se ha demostrado que vivir en lugares más cercanos al ecuador puede aumentar el riesgo de desarrollar alergias y asma²⁹. Con relación al moho, se estima que el 5% o más de la población es sensible a los hongos³⁰. Las esporas de los hongos rara vez causan enfermedades, sin embargo, las que sí lo hacen se manifiestan en forma de enfermedades alérgicas como el asma y el “síndrome del edificio enfermo”³¹³². Algunos hongos (*Aspergillus* y *stachybotrys*) pueden causar neumonitis por hipersensibilidad³³.

Animales: los animales son una de las causas más comunes de alergias. Se cree que la sensibilización depende de la siembra en el aire de partículas de epitelio, saliva u orina. Los animales más frecuentemente implicados en el desarrollo de alergias son: gatos, perros, caballos, cerdos de guinea, hamsters, conejos y ratas²⁶.

Insectos: existen alrededor de 30 millones de especies vivas de insectos, estos junto a los alimentos y los medicamentos son una de las tres principales causas de anafilaxia³⁴. Los insectos pueden ser fuentes de alérgenos inhalantes (a las escamas y heces secas) o picaduras, siendo las picaduras (saliva y veneno) de los insectos del orden de los himenópteros (abejas, avispa, avispones y hormigas) los responsables de la mayoría de los casos graves y fatales³⁴³⁵.

Aspectos psicossomáticos: Los factores estresantes psicológicos y del estado del ánimo pueden inducir o exacerbar la respuesta inmunológica a las enfermedades alérgicas⁵. Por otra parte, el estrés y la ansiedad también pueden interferir negativamente en la adherencia terapéutica de las enfermedades alérgicas³⁶.

Alérgenos emergentes: Los alérgenos suponen una amenaza constante para la salud humana, estudios recientes han identificado nuevos alérgenos en diferentes tipos de sustancias y productos de uso común como productos cosméticos y de higiene personal (Bakuchiol, hidroxiacetofenona, Capriloil glicina, sulfato cetearílico de sodio, Caprilato sorbitano, Poliácridamida, isoparafina C13-14, laureth-7, Cetyl PEG/PPG-10/1 Dimethicone, cocoanfropionato de sodio, ácido 10-hidroxidecenoico), dispositivos médicos, ropa y accesorios (malonato de dimetilo p-metoxibencilideno), medicamentos (Isopropil metilfenol)³⁷.

Historia natural

La marca atópica se refiere al curso natural y cronológico del cuadro clínico de las enfermedades alérgicas en ausencia de una intervención terapéutica. Las alergias pueden aparecer en cualquier etapa de la vida; el espectro clínico-patológico abarca las dermatitis, rinitis, conjuntivitis, asma y alergias alimentarias^{4,38}. Reconocer la secuencia evolutiva de las enfermedades alérgicas permite establecer medidas de prevención y control eficaces³⁹. La Figura 1 muestra la evolución de la historia natural de las enfermedades alérgicas y describe algunas de las medidas preventivas a emplear.

Figura 1. Historia natural de las enfermedades alérgicas



Prevención

La prevención de las enfermedades alérgicas consiste fundamentalmente en (i) evitar la aparición de nuevos casos en personas susceptibles; (ii) diagnosticar de forma precoz las alergias, realizando el tratamiento oportuno de los signos y síntomas y limitando el daño y las secuelas de los sensibilizados en la medida de lo posible; y (iii) realizar la rehabilitación de los afectados para evitar la progresión/reaparición de nuevos episodios³⁹. La reducción y el control de factores de riesgo modificables como el humo del tabaco, los contaminantes, dietas alérgicas y la exposición laboral contribuyen a la prevención de alergias, especialmente en personas atópicas o con antecedentes familiares o con situaciones o factores que no se pueden modificar fácilmente⁴⁰.

Avances recientes en la prevención de las enfermedades alérgicas muestran un cambio de paradigma en los modelos de prevención. Tradicionalmente esta consiste en eliminar la exposición a los alérgenos, evitando/retrasando la exposición a los alérgenos. Sin embargo, nuevas evidencias apuntan a la introducción temprana de alérgenos durante la infancia basada en evidencias clínicas y epidemiológicas, con el caso de la dermatitis atópica y las alergias alimentarias⁴¹. La medicina de precisión es una de las líneas de investigación con mayor futuro en la alergología moderna, permitiendo adaptar las intervenciones clínicas (diagnóstico y tratamiento) o de salud pública (prevención y control) a las características de cada individuo, logrando una mejor respuesta terapéutica o reduciendo la carga de enfermedad en subgrupos específicos de la población⁴². Esto constituye un hito para la prevención eficaz de las alergias en grupos de riesgo⁴³.

Bibliografía

1. Espinosa P. Alergias (síntomas, sensibilización) y el papel de la histamina. Disponible en: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/alergias-sintomas,-sensibilizacion-y-el-papel-de-la-histamina> (accessed 14 mayo 2021).
2. A.W. Burks, K.P. Palmer, Allergies, Editor(s): Marshall M. Haith, Janette B. Benson, Encyclopedia of Infant and Early Childhood Development, Academic Press, 2008, Pages 41-51, ISBN 9780123708779, <https://doi.org/10.1016/B978-012370877-9.00006-2>.
3. Duque Restrepo D. Reacciones alérgicas: aspectos claves y nuevas perspectivas. An. Fac. Cienc. Méd. (Asunción) [Internet]. 2015 June [cited 2021 May 11]; 48(1): 69-82. Available from: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1816-89492015000100007&lng=en. [https://doi.org/10.18004/anales/2015.048\(01\)69-082](https://doi.org/10.18004/anales/2015.048(01)69-082).
4. La marcha atópica. Rev. Fac. Med. (Méx.) [revista en la Internet]. 2013 Abr [citado 2021 Mayo 10]; 56(2): 52-54. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422013000600008&lng=es.
5. Dave, Ninabahen D y col. "Estrés y enfermedades alérgicas". Clínicas de inmunología y alergia de América del Norte vol. 31, 1 (2011): 55-68. doi: 10.1016 /j.iac.2010.09.009
6. Lei DK, Grammer LC. An overview of allergens. Allergy Asthma Proc. 2019 Nov 1;40(6):362-365. doi: 10.2500/aap.2019.40.4247. PMID: 31690370.
7. Sánchez-Borges, M., Martín, BL, Muraro, AM et al. La importancia de las enfermedades alérgicas en la salud pública: una declaración de iCAALL. World Allergy Organ J 11, 8 (2018). <https://doi.org/10.1186/s40413-018-0187-2>
8. Katelaris CH, Beggs PJ. Climate change: allergens and allergic diseases. Intern Med J. 2018 Feb;48(2):129-134. doi: 10.1111/inj.13699. PMID: 29415354.
9. WHO. Climate change and health. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/climate-change-and-health> (accessed 14 mayo 2021)
10. Zubeldia J, Baeza L, Jaregui I, Senent C. Libro de las Enfermedades Alérgicas de la Fundación BBVA. [Internet]. Fbbva.es. [cited 2021 May 14]. Available from: https://www.fbbva.es/wp-content/uploads/2017/05/dat/DE_2012_enfermedades_alergicas.pdf
11. Global Initiative For Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. [cited 2021 May 14]. Available from: <https://ginasthma.org>
12. Guo C, Saltoun C. Urticaria and angioedema. Allergy Asthma Proc. 2019 Nov 1;40(6):437-440. doi: 10.2500/aap.2019.40.4266. PMID: 31690389.
13. Bagazgoitia L., Gutiérrez M., García Blesa C., Hernández Martín A., A. Torrelo. Aspectos epidemiológicos, patogénicos, clínicos y diagnósticos de la dermatitis atópica: ¿Es posible la prevención?. Rev Pediatr Aten Primaria [Internet]. 2009 Jun [citado 2021 Mayo 12]; 11(Suppl 15): 31-47. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322009000300003&lng=es.
14. Rashid RS, Shim TN. Contact dermatitis. BMJ. 2016 Jun 30;353:i3299. doi: 10.1136/bmj.i3299. PMID: 27364956.
15. Ruiz Sánchez Jorge Gabriel, Palma Milla Samara, Pelegrina Cortés Beatriz, López Plaza Bricia, Bermejo López Laura María, Gómez Candela Carmen. Una visión global de las reacciones adversas a alimentos: alergia e intolerancia alimentaria. Nutr. Hosp. [Internet]. 2018 [citado 2021 Mayo 12]; 35(spe4): 102-108. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112018000700018&lng=es. Epub 28-Sep-2020. <https://dx.doi.org/10.20960/nh.2134>.
16. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, Khan DA, Lang DM, Park HS, Pichler W, Sanchez-Borges M, Shiohara T, Thong BY. International Consensus on drug allergy. Allergy. 2014 Apr;69(4):420-37. doi: 10.1111/all.12350. PMID: 24697291
17. Adela Emilia Gómez-Ayala, Anafilaxia. Clínica y tratamiento. Elsevier, Vol.30 n°2, 70-78. Marzo 2011
18. Chan AW, Hon KL, Leung TF, Ho MH, Rosa Duque JS, Lee TH. The effects of global warming on allergic diseases. Hong Kong Med J. 2018 Jun;24(3):277-284. doi: 10.12809/hkmj177046. Epub 2018 May 29. PMID: 29808822.
19. Ray C, Ming X. Climate Change and Human Health: A Review of Allergies, Autoimmunity and the Microbiome. Int J Environ Res Public Health. 2020 Jul 4;17(13):4814. doi: 10.3390/ijerph17134814. PMID: 32635435; PMCID: PMC7369820.

20. Alarcón Pedro, González Margarita, Castro Érica. Rol de la microbiota gastrointestinal en la regulación de la respuesta inmune. *Rev. méd. Chile* [Internet]. 2016 Jul [citado 2021 Mayo 11]; 144(7): 910-916. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872016000700013&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872016000700013>.
21. KR, Zárata-Mondragón FE, CervantesBustamante R, Toro-Monjaraz EM, Cadena-León JF, Ramírez-Mayans J. Microbiota gastrointestinal y su relación con la alergia. *Acta Pediatr Méx.*2020;135-147. DOI: <http://dx.doi.org/10.18233/APM41No3pp105-1142068>
22. Alergia a los alimentos [Internet]. *Msdmanuals.com*. [cited 2021 May 14]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/es-do/professional/inmunolog%C3%ADa-y-trastornos-al%C3%A9rgicos/enfermedades-al%C3%A9rgicas,-autoinmunitarias-y-otros-trastornos-por-hipersensibilidad/alerxia-a-los-alimentos?query=alergias%20alimentarias>
23. Anderson, Stacey E et al. Occupational allergy. *European Medical Journal* (Chelmsford, England) vol. 2,2 (2017): 65-71.
24. Edwards MR, Strong K, Cameron A, Walton RP, Jackson DJ, Johnston SL. Viral infections in allergy and immunology: How allergic inflammation influences viral infections and illness. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Oct;140(4):909-920. doi: 10.1016/j.jaci.2017.07.025. PMID: 28987220; PMCID: PMC7173222.
25. Maria Nordengrün, Stephan Michalik, Uwe Völker, Barbara M. Bröker, Lidia Gómez-Gascón, The quest for bacterial allergens, *International Journal of Medical Microbiology*, Volume 308, Issue 6, 2018, Pages 738-750, ISSN 1438-4221, <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2018.04.003>.
26. Van de Veen, W; Akdis, M (2014). Mechanisms of immune regulation in allergy. In: Akdis, C A; Agache, I. *EAACI Global Atlas of Allergy*. Zurich: European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 90-91
27. Forkel S, Beutner C, Heetfeld A, Fuchs T, Schön MP, Geier J, Buhl T. Allergic Rhinitis to Weed Pollen in Germany: Dominance by Plantain, Rising Prevalence, and Polysensitization Rates over 20 Years. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020;181(2):128-135. doi: 10.1159/000504297. Epub 2019 Dec 5. PMID: 31805564.
28. Davies JM. Grass pollen allergens globally: the contribution of subtropical grasses to burden of allergic respiratory diseases. *Clin Exp Allergy.* 2014 Jun;44(6):790-801. doi: 10.1111/cea.12317. PMID: 24684550.
29. American College of Allergy, Asthma, and Immunology. "Geographic factors can cause allergies, asthma: People living close to the equator are at higher risk, study finds." *ScienceDaily*. *ScienceDaily*, 4 February 2013. <www.sciencedaily.com/releases/2013/02/130204095926.htm>.
30. Barnes C. Fungi and Atopy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019 Dec;57(3):439-448. doi: 10.1007/s12016-019-08750-z. PMID: 31321665.
31. Borchers AT, Chang C, Eric Gershwin M. Mold and Human Health: a Reality Check. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017 Jun;52(3):305-322. doi: 10.1007/s12016-017-8601-z. PMID: 28299723.
32. Tuuminen T. The Roles of Autoimmunity and Biotoxicosis in Sick Building Syndrome as a "Starting Point" for Irreversible Dampness and Mold Hypersensitivity Syndrome. *Antibodies (Basel).* 2020 Jun 22;9(2):26. doi: 10.3390/antib9020026. PMID: 32580407; PMCID: PMC7345570.
33. Chang C, Gershwin ME. The Myth of Mycotoxins and Mold Injury. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019 Dec;57(3):449-455. doi: 10.1007/s12016-019-08767-4. PMID: 31608429.
34. Tracy JM. Insect allergy. *Mt Sinai J Med.* 2011 Sep-Oct;78(5):773-83. doi: 10.1002/msj.20286. PMID: 21913205.
35. Mohd Adnan, Kausar. "Una revisión sobre la alergia respiratoria causada por insectos". *Bioinformación* vol. 14,9 540-553. 22 de diciembre de 2018, doi: 10.6026 / 97320630014540
36. Barton C, Clarke D, Sulaiman N, Abramson M. Coping as a mediator of psychosocial impediments to optimal management and control of asthma. *Respir Med.* 2003 Jul;97(7):747-61. doi: 10.1016/s0954-6111(03)00029-5. PMID: 12854624.
37. Uter W, Werfel T, Lepoittevin JP, White IR. Contact Allergy-Emerging Allergens and Public Health Impact. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Apr 1;17(7):2404. doi: 10.3390/ijerph17072404. PMID: 32244763; PMCID: PMC7177224.
38. Redondo MR, Alonso JEF. Orientación diagnóstica de alergia a través de la historia clínica. ¿Cuándo se debe sospechar etiología alérgica? Evolución de la enfermedad alérgica en la edad pediátrica [Internet]. *Aeped.es*. [cited 2021 May 14]. Available from: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/01_orientacion_diagnostica.pdf
39. Saranz RJ, et al. Comité Nacional de Alergia. Prevención de las enfermedades alérgicas en la infancia: entre la teoría y la realidad. *Arch Argent Pediatr.* 2016; 114: 277-87
40. Elisabeth Nowak, Bianca Schaub, Chapter 11 - Prevention of Allergies, Editor(s): Ioana Agache, Peter Hellings, *Implementing Precision Medicine in Best Practices of Chronic Airway Diseases*, Academic Press, 2019, Pages 63-71, ISBN 9780128134719, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813471-9.00017-7>.
41. Natsume O, Ohya Y. Recent advancement to prevent the development of allergy and allergic diseases and therapeutic strategy in the perspective of barrier dysfunction. *Allergol Int.* 2018 Jan;67(1):24-31. doi: 10.1016/j.alit.2017.11.003. Epub 2017 Dec 7. PMID: 29233462.
42. Galli SJ. Toward precision medicine and health: Opportunities and challenges in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 May;137(5):1289-300. doi: 10.1016/j.jaci.2016.03.006. PMID: 27155026; PMCID: PMC4872702.
43. Incorvaia, C, Al-Ahmad, M, Ansotegui, IJ, et al. Personalized medicine for allergy treatment: Allergen immunotherapy still a unique and unmatched model. *Allergy.* 2021; 76: 1041– 1052. <https://doi.org/10.1111/all.14575>

Nuevas tecnologías de la información y comunicación aplicadas en la alergología

Alberto Álvarez-Perea, MD PhD

Las tecnologías de la información y la comunicación han evolucionado muy rápidamente en las últimas dos décadas y su adopción por parte de buena parte de la población ha sido masiva. Los ordenadores personales han dado paso a dispositivos más ligeros y portátiles, como los teléfonos inteligentes y las tabletas. El acceso móvil a internet se ha abaratado, lo que ha incrementado su accesibilidad, especialmente en los países más desarrollados. En 2016, se calculó que el 75% de los hogares europeos tenían acceso portátil a internet¹.

La sanidad, sus profesionales y los pacientes, no se han quedado fuera de esta tendencia. La adaptación de estos sistemas se conoce con el anglicismo “eHealth”, que se puede traducir como sanidad electrónica, informática médica o tecnologías sanitarias de la información². Todas estas denominaciones se utilizan para agrupar el uso de diferentes sistemas con el fin de mejorar la eficiencia y la eficacia de los sistemas sanitarios³. Internet, los teléfonos inteligentes, las aplicaciones móviles, otros dispositivos inteligentes y nuevos métodos de análisis han abierto nuevos horizontes para clínicos, pacientes e investigadores⁴. La pandemia desencadenada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 ha supuesto, en muchos casos, un impulso definitivo para la incorporación de estas tecnologías a la práctica diaria⁵.

Bajo el paraguas de la “eHealth” se encuentra el uso de dispositivos móviles en la práctica médica (mHealth), que abarca los dispositivos ponibles (en inglés, “wearables”), diarios electrónicos o monitores de cumplimiento terapéutico; la telemedicina incluye la adaptación de las tecnologías de la información y las redes informáticas a la práctica clínica y la educación sanitaria; las plataformas de redes sociales y la informática médica, como los sistemas de historia clínica electrónica o sistemas de soporte a decisiones clínicas. Finalmente, todos los datos generados a través de estos medios se pueden analizar a través de las técnicas conocidas como “big data”, que permitirán generar evidencia y nuevas hipótesis⁶ (Tabla 1).

Tabla 1. Definición de los principales grupos de tecnologías que forman parte de la “eHealth”.

“mHealth”	Uso de dispositivos móviles en sanidad para recoger y transmitir información. Por ejemplo, teléfonos inteligentes, tablets y otros sensores, incluyendo los “wearables” o ponibles.
Telemedicina	Prestación de servicios de salud a distancia, haciendo uso de tecnologías de la información y la comunicación. Puede ser síncrona (existe comunicación entre las partes en tiempo real) o asíncrona (se realiza en tiempo diferido).
Redes sociales	Estructuras disponibles en Internet, generalmente basadas en tecnologías web, que permiten a sus usuarios comunicarse y compartir información entre sí.
Informática médica	Múltiples herramientas electrónicas que se utilizan en el día a día de la sanidad. Incluye los sistemas de gestión de citas, historia clínica electrónica, prescripción electrónica o sistemas más avanzados como los asistentes para la toma de decisiones clínicas.
“Big data”	Conjunto de tecnologías que posibilitan la recolección y el análisis de grandes bases de datos, que no se pueden manipular mediante técnicas estadísticas tradicionales. Está íntimamente relacionado con los conceptos de aprendizaje automático e inteligencia artificial, que no son otra cosa que el resultado de los análisis de “big data”.

Como refleja esta obra, el espectro de las enfermedades alérgicas incluye una gran variedad de enfermedades crónicas que pueden afectar de forma importante a la calidad de vida de los pacientes. El asma, la dermatitis atópica o la alergia alimentaria serían solo algunos ejemplos. Se ha estimado que estas dolencias pueden afectar hasta al 20% de la población de los países desarrollados. Y esta prevalencia se encuentra en franco ascenso, hasta el punto de que ya se habla de una epidemia alérgica⁷. El tratamiento de las enfermedades alérgicas conlleva la implementación de planes de autocuidados y empoderamiento de los pacientes. Lamentablemente, en muchos casos no se consigue de forma exitosa⁸.

La tecnología de sanidad electrónica, ha demostrado que pueden ser eficaces para el manejo de enfermedades crónicas, incluyendo algunas alérgicas. Sin embargo, siguen existiendo grandes lagunas en la evidencia disponible⁹. La identificación de las experiencias más útiles, de los grupos de pacientes que pueden obtener mayor beneficio, o incluso de aquellos para los que su uso puede resultar perjudicial, debería ser una prioridad antes de incorporarlas a la práctica clínica¹⁰.

A continuación, se revisará el papel de la “eHealth” en la especialidad de Alergología, poniendo el foco especialmente en su utilidad práctica.

“mHealth”, o sanidad móvil

El término “mHealth” se refiere al uso de dispositivos móviles (teléfonos inteligentes, sensores, tecnología portable, telemedicina) en la atención médica. Su uso se ha integrado en el manejo de muchas enfermedades crónicas, incluyendo el asma, las alergias alimentarias o la rinitis. Se considera que tiene un gran potencial para mejorar el cuidado de los pacientes del mundo.

Las aplicaciones de “mHealth” incluyen diarios de síntomas electrónicos, sistemas de alarmas y recordatorios, sensores más complejos que ofrecen información en tiempo real a los pacientes y a sus cuidadores. Además, su combinación con tecnologías de inteligencia artificial y “big data” puede ser utilizada para ayudar a los profesionales y a los pacientes a la hora de tomar decisiones.

En el campo del asma bronquial, un estudio que incluyó las entradas en un diario de síntomas de 132 pacientes permitió la identificación de diferentes factores de riesgo para el desarrollo de exacerbaciones¹¹.

Asimismo, existen varios estudios, realizados en pacientes con asma, que han demostrado una mejoría de sus síntomas y una reducción en el número de visitas a urgencias, utilizando espirómetros portátiles y un sistema de alertas de mensajes cortos móviles^{12,13}. Un ensayo aleatorizado en niños con asma, que utilizaron un sistema de monitorización a través de una aplicación móvil, demostró un descenso en visitas por exacerbaciones, aunque no pudo demostrar que disminuyese el número de ingresos¹⁴.

Recientemente, un estudio piloto demostró que el micrófono que viene instalado en un teléfono inteligente, utilizado en combinación con una plataforma de sincronización remota, podría extrapolar las pruebas de función respiratoria de los pacientes¹⁵. Sin duda, este tipo de aplicaciones abre nuevas posibilidades para una evaluación más fiable de los pacientes.

La adherencia terapéutica sigue siendo una de las asignaturas pendientes en el manejo de los pacientes con enfermedades crónicas. Los pacientes con asma, con frecuencia incumplen sus tratamientos de mantenimiento, lo que resulta en un peor control de su enfermedad¹⁶. En muchos casos, los pacientes con anafilaxia se muestran reticentes a llevar o utilizar sus autoinyectores de adrenalina¹⁷. En este campo, la “mHealth” se propone como una prometedora solución. Los monitores de uso de inhaladores, los sistemas de recordatorios, la ludificación del manejo, incluyendo recompensas virtuales o reales, parecen opciones obvias. Aunque aún se desconocen sus efectos a largo plazo, existe evidencia que apunta a que podrían tener efectos positivos en el control de la enfermedad, los autocuidados y el uso de recursos sanitarios¹⁸. Un estudio realizado durante la pandemia COVID-19 observó un incremento del 14.5% del uso de inhaladores por parte de los pacientes con asma y EPOC utilizando monitores de inhalación¹⁹. Además, la opinión de los pacientes sobre estos dispositivos también se ha descrito como positiva²⁰.

Un ensayo clínico aleatorizado abierto ha demostrado que una funda inteligente para autoinyectores de adrenalina, asociado a una aplicación móvil, redujo la ansiedad en los pacientes con anafilaxia. Además, mejoró la percepción de los pacientes sobre el manejo de los episodios agudos de la enfermedad²¹.

Hay pocos proyectos sobre el uso de la tecnología ponible (“wearable”, que se lleva como ropa) en las enfermedades alérgicas. Se ha descrito un dispositivo que integra las mediciones realizadas por diferentes fonendoscopios y, mediante un algoritmo, podría ayudar en el diagnóstico de asma²². También existe un prototipo de una combinación de una pulsera, un parche torácico y un espirómetro portátil, que monitorizaría diferentes variables con el objetivo de mejorar el manejo de enfermedades respiratorias como el asma, aunque su utilidad clínica no se ha demostrado²³. Se han utilizado mediciones de una pulsera inteligente de uso habitual para monitorizar el sueño de niños con asma para correlacionar los resultados con datos de polisomnografías²⁴.

Existen varios dispositivos, que se encuentran actualmente en desarrollo, que pretenden ser capaces de medir trazas de alérgenos alimentarios en platos preparados. De hecho, existe una patente que describe cómo hacerlo utilizando láminas poliméricas previamente imprimadas con reactivos capaces de detectar frutos secos, pescado, mariscos, cereales, huevos, leche y soja²⁵. Sin embargo, en la actualidad no existe evidencia de su efectividad.

Finalmente, hay que señalar la alta heterogeneidad en la calidad de los estudios realizados con “mHealth” en enfermedades alérgicas, con un número de ensayos clínicos muy bajo⁹. La información contenida en la mayoría de las aplicaciones sobre asma disponibles para teléfonos basados en iOS o Android no está basada en la evidencia disponible. Por lo tanto, su eficacia es, cuanto menos, dudosa²⁶.

Telemedicina

La Organización Mundial de la Salud definió la telemedicina como “la prestación de servicios de salud (en los que la distancia es un factor determinante) por parte de profesionales sanitarios a través de la utilización de tecnologías de la información y la comunicación (TICs) para el intercambio de información válida para el diagnóstico, el tratamiento, la prevención de enfermedades, la investigación y la evaluación y para la formación continuada de profesionales sanitarios, todo ello con el objetivo final de mejorar la salud de la población y de las comunidades”²⁷.

La aceptación de la telemedicina como vía de acceso a servicios sanitarios está aumentando rápidamente. Esta tendencia se ha visto acelerada como resultado de la pandemia COVID-19, que ha convertido la telemedicina en una parte integral de la atención alergológica en todo el mundo²⁸. En los países más gravemente afectados por la enfermedad, la conversión se realizó de improviso y sin una adecuada preparación²⁹. Sin embargo, los pacientes con alergia se han mostrado satisfechos con esta conversión, en muchos casos, prefiriendo este formato al tradicional, incluso ante una hipotética resolución de la emergencia epidemiológica³⁰.

Existen evidencias que avalan que la telemedicina es tan efectiva en el tratamiento del asma bronquial como las consultas en persona³¹, incluso en el caso de pacientes con asma mal controlado³². Un estudio reciente demostró que la telemedicina puede ser útil para el estudio de alergia a los antibióticos betalactámicos³³.

El principal beneficio de la aplicación de la telemedicina es el ahorro monetario. Se ha calculado que su generalización podría suponer un impacto de más de cinco mil millones de dólares en todo el mundo, al mismo tiempo que posibilita una mayor accesibilidad a cuidados especializados con menos visitas físicas a los centros sanitarios³⁴.

A pesar de que sus aplicaciones parecen prometedoras, la telemedicina aún debe ser validada cuidadosamente, más allá de la satisfacción de los usuarios. Sus limitaciones, como las dificultades para realizar una adecuada exploración física, son palpables y de gran importancia³⁵.

Redes sociales

Una red social se define como una aplicación o sitio web que permite a sus usuarios comunicarse entre sí. El uso de internet en general, y de las redes sociales en particular, como fuente de información sanitaria se ha incrementado en los últimos años. En España, en el año 2015, el 37.6% de los internautas que participaron en una encuesta gubernamental, reconocieron buscar información sanitaria en las redes sociales³⁶. Un estudio más reciente, basado en una entrevista a los pacientes alérgicos alimentos que acudieron a una unidad de alergia pediátrica en España, encontró que el 25% se informaba sobre la enfermedad en las redes sociales³⁷.

Las sociedades científicas del campo de la Alergología utilizan las redes sociales como vía de contacto con sus socios y como vía de información a la población general. Las plataformas más utilizadas con esta finalidad son Twitter, Facebook, YouTube e Instagram.

El uso de Twitter por parte de los profesionales especialistas en Alergología alcanza su mayor frecuencia durante los congresos anuales de las principales sociedades científicas. Las publicaciones pueden seguirse gracias al uso de etiquetas específicas de cada evento, conocidos a través del anglicismo “hashtag”. Hay estudios de la Academia Americana de Alergología, Asma e Inmunología (AAAAI) y la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC) que demuestran que esta actividad puede llegar a varios millones de impresiones, que es una forma de calcular el impacto que tienen los mensajes publicados^{38,39}.

Los “Twitter chats” (charlas en Twitter) o los clubes de lectura de las revistas científicas en las redes sociales son otras formas de conectar, a través de estos servicios, con profesionales y el público general⁴⁰. Además, existen estudios aleatorizados que demuestran que el uso de redes sociales por parte de las revistas científicas puede aumentar diferentes métricas, como el número de lecturas⁴¹ y de citas⁴².

La principal limitación para el uso de las redes sociales es la calidad de los contenidos disponibles. No existe un método estandarizado para objetivar las características de la información que se publica en estas plataformas⁴³. Se han publicado estudios que demuestran la baja calidad del contenido de los videos disponibles en YouTube sobre asma, rinitis, inmunodeficiencias⁴⁴ y alergias alimentarias⁴⁵. Se han observado resultados similares en las imágenes publicadas en Instagram, Twitter y Facebook sobre inhaladores para el asma⁴⁶. Sin embargo, recientemente se han publicado los resultados de un ensayo clínico controlado, que concluye que las publicaciones de médicos en Twitter respecto a las restricciones debidas a la pandemia de COVID-19 constituyen un método efectivo para cambiar la actitud del público general⁴⁷.

Desde el punto de vista del médico, existe una clara necesidad de recomendaciones sobre el uso profesional de las redes sociales. Un dato demostrativo es el del 68,5% de los médicos australianos que se muestran vacilantes ante el uso de redes sociales de forma profesional, debido a las posibles implicaciones ético-legales⁴⁸. En esta línea, la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI), ha incluido un anexo a su código ético en el que trata esta cuestión centrada en los especialistas en Alergología⁴⁹ (Tabla 2).

Tabla 2. Reglas básicas para el uso profesional de las redes sociales por parte de los especialistas en Alergología. Adaptado del Código Ético de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI)⁴⁹.

- Distinguir la presencia y las interacciones privadas separadas de las profesionales, mediante el uso de cuentas separadas y diferenciando las listas de contactos de ambas.
- Proteger la información y los contenidos personales, mediante el uso de los ajustes de privacidad.
- Cuidar de la imagen online. Identificarse adecuadamente, incluyendo un nombre fácilmente reconocible y la filiación institucional.
- Mantener la confidencialidad de los pacientes, evitando compartir datos privados de estos, incluyendo la publicidad de la relación médico-paciente.
- Evitar dar consejos médicos online. Se debe recomendar a los pacientes que las planteen de forma reglada con su alergólogo de referencia.
- Seguir las guías sobre el uso de redes sociales de las instituciones que se apliquen en cada caso individual.

Informática médica

La informática médica comprende un gran número de herramientas, entre los que destacan los sistemas de historia clínica electrónica, los de soporte a las decisiones clínicas y otras aplicaciones administrativas.

Se esperan grandes beneficios de la digitalización de la atención sanitaria, a través de una mejora de la calidad, la seguridad, la eficiencia y los costes. Sin embargo, la evidencia aún no respalda de forma fehaciente esos resultados⁵⁰. Existen muy pocos estudios concretos en el campo de la Alergología. Los que existen son generales y sus resultados son contradictorios, con efectos sobre los costes que varían entre un descenso del 75% y un incremento del 69% cuando se incluyen los gastos de instauración⁵¹.

Big data

El término “big data” se refiere a la recolección y análisis de bases de datos de gran tamaño y complejidad, que no se pueden procesar mediante las soluciones informáticas tradicionales, y requieren del uso de tecnologías basadas en la inteligencia artificial y el aprendizaje automático (“machine learning”). Las fuentes para estos datos incluyen algunas de las tecnologías que se han descrito previamente en este capítulo, como los dispositivos móviles, páginas web, redes sociales, historia clínica electrónica y “wearables”. Pero también pueden incluir registros genómicos, listados de pacientes, registros clínicos públicos y privados, dispensaciones farmacéuticas, etc⁵¹.

Estas tecnologías ya se están utilizando en Alergología, especialmente en el campo de la alergia respiratoria. El ejemplo de mayor éxito es la aplicación móvil “MASK-air”, que recoge información sobre los síntomas de alergia respiratoria y el uso de medicación de sus usuarios. Durante un período de 2 años, sus desarrolladores incluyeron datos de más de 4000 pacientes, que llevó a la descripción de un nuevo fenotipo de enfermedad no controlada⁵².

También existen modelos que utilizan datos de acceso público. Uno de ellos, utilizó información de Twitter, el buscador Google y sensores de calidad del aire, que permitieron predecir el número de visitas a urgencias por exacerbaciones asmáticas casi en tiempo real, con una precisión del 70%⁵³. Experiencias más sencillas, como las búsquedas en el servicio Google Trends, que informa sobre la frecuencia con la que se introducen ciertos términos en el buscador, ha demostrado ser capaz de identificar la prevalencia de síntomas de rinitis alérgica en diferentes países de la Unión Europea⁵⁴.

Finalmente, es importante apuntar que la proliferación de estudios basados en “big data” ya ha despertado dudas en lo que se refiere a cuestiones relacionadas con la privacidad. El concepto de propiedad de los datos se ha tornado más complejo, porque todas las acciones que los generan incluyen a más de un actor con derechos sobre dichos datos. Es de esperar que se vayan produciendo cambios en las normas y la legislación que regulan su privacidad⁵⁵. Es importante recordar que la utilidad que potencialmente pueda aportar el “big data” nunca justificará el no observar los más elementales principios éticos en investigación.

En conclusión, mantenerse al día en lo que respecta a los cambios tecnológicos es fundamental para los especialistas en Alergología. El uso de las herramientas de “eHealth” ha aumentado exponencialmente en los últimos años y, con los avances en miniaturización y el acceso a internet, es previsible que siga creciendo. Esto puede resultar en un mejor acceso a la información y cuidados alergológicos.

Sin embargo, es importante que, como profesionales sanitarios, exijamos una evidencia sólida sobre los beneficios y perjuicios que podemos esperar de estas soluciones. Lamentablemente, aún estamos lejos de alcanzarla. También debemos asegurarnos de que se siguen los mayores estándares para la protección de la privacidad de nuestros pacientes.

Bibliografía

1. European Commission. Special Eurobarometer 438: E-Communications and the Digital Single Market. 2016. doi:10.2759/388948
2. Boogerd EA, Arts T, Engelen LJ, van de Belt TH. "What Is eHealth": Time for An Update? *JMIR Res Protoc* 2015;4:e29.
3. Chavannes NH, Du Puy RS, Bai C. Suggestions for health information technology trials for respiratory disorders in low- and middle-income country settings: what can we learn from trials in high-income country settings? *NPJ Prim Care Respir Med* 2015;25:15045.
4. Marcano Belisario JS, Huckvale K, Greenfield G, Car J, Gunn LH. Smartphone and tablet self management apps for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;
5. Portnoy J, Waller M, Elliott T. Telemedicine in the Era of COVID-19. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:1489–91.
6. Alvarez-Perea A, Sánchez-García S, Muñoz Cano R, Antolín-Américo D, Tsilochristou O, Stukus DR. Impact Of "eHealth" in allergic diseases and allergic patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2019;29:94–102.
7. Matricardi P. The Allergy Epidemic. In: Akdis C, Agache I, editors. *Global Atlas of Allergy*. Zurich: EAACI; 2014. page 112–4.
8. Foster G, Taylor SJ, Eldridge S, Ramsay J, Griffiths CJ. Self-management education programmes by lay leaders for people with chronic conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD005108.
9. Matricardi PM, Dramburg S, Alvarez-Perea A, Antolín-Américo D, Apfelbacher C, Atanaskovic-Markovic M, et al. The role of mobile health technologies in allergy care: An EAACI position paper. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2020;75:259–72.
10. Enam A, Torres-Bonilla J, Eriksson H. Evidence-based evaluation of ehealth interventions: Systematic literature review. *J Med Internet Res* 2018;20.
11. Teufel RJ, Patel SK, Shuler AB, Andrews AL, Nichols M, Ebeling MD, et al. Smartphones for real-time assessment of adherence behavior and symptom exacerbation for high-risk youth with asthma: Pilot study. *JMIR Pediatr Parent* 2018;1:e9796.
12. de Jongh T, Gurol-Urganci I, Vodopivec-Jamsek V, Car J, Atun R. Mobile phone messaging for facilitating self-management of long-term illnesses. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;CD007459.
13. Beratarrechea A, Lee AG, Willner JM, Jahangir E, Ciapponi A, Rubinstein A. The Impact of Mobile Health Interventions on Chronic Disease Outcomes in Developing Countries: A Systematic Review. *Telemed J e-Health* 2014;20:75.
14. Stukus DR, Farooqui N, Strothman K, Ryan K, Zhao S, Stevens JH, et al. Real-world evaluation of a mobile health application in children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;120:395-400.e1.
15. Chung H, Jeong C, Luhach AK, Nam Y, Lee J. Remote Pulmonary Function Test Monitoring in Cloud Platform via Smartphone Built-in Microphone. *Evol Bioinforma* 2019;15.
16. Bender BG. Nonadherence to Asthma Treatment: Getting Unstuck. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:849–51.
17. Alvarez Perea A, Fuentes Aparicio V, Cabrera Freitag P, Infante S, Zapatero L, Zubeldia J, et al. Is Self-injectable Epinephrine Being Used by Children With Food Allergy? *J Investig Allergol Clin Immunol* 2019;29:461–3.
18. Kikidis D, Konstantinos V, Tzovaras D, Usmani OS. The Digital Asthma Patient: The History and Future of Inhaler Based Health Monitoring Devices. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2016;29:219–32.
19. Kaye L, Theye B, Smeenk I, Gondalia R, Barrett MA, Stempel DA. Changes in medication adherence among patients with asthma and COPD during the COVID-19 pandemic. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:2384–5.
20. Bonini M, Usmani OS. Novel methods for device and adherence monitoring in asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2018;24:63–9.
21. Sala-Cunill A, Luengo O, Curran A, Moreno N, Labrador-Horrillo M, Guilarte M, et al. Digital technology for anaphylaxis management impact on patient behaviour: A randomized clinical trial. *Allergy* 2020;In press.
22. Satat G, Ramchander K, Raskar R. Identi-wheez — A device for in-home diagnosis of asthma. In: 2016 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). IEEE; 2016. page 4375–8.
23. Dieffenderfer J, Goodell H, Mills S, McKnight M, Yao S, Lin F, et al. Low-Power Wearable Systems for Continuous Monitoring of Environment and Health for Chronic Respiratory Disease. *IEEE J Biomed Heal informatics* 2016;20:1251–64.
24. Sheth A, Yip H, Jaimini U, Sridharan V, Venkataramanan R, Thirunarayam K, et al. Feasibility Of Recording Sleep Quality And Sleep Duration Using Fitbit In Children With Asthma. *Sleep* 2018;41:A297–A297.
25. Barnes A, DelBruno J. Food Allergen Detection Methods and Systems Using Molecularly Imprinted Polymers. USA; US20160209420A1, 2016.
26. Huckvale K, Morrison C, Ouyang J, Ghaghda A, Car J. The evolution of mobile apps for asthma: an updated systematic assessment of content and tools. *BMC Med* 2015;13:58.
27. WHO Group Consultation on Health Telematics (1997: Geneva, Switzerland). (1998). A health telematics policy in support of WHO's Health-for-all strategy for global health development : report of the WHO Group Consultation on Health Telematics, 11-16 December, Geneva, 1997. Geneva : World Health Organization.
28. Malipiero G, Heffler E, Heffler E, Pelaia C, Puggioni F, Puggioni F, et al. Allergy clinics in times of the SARS-CoV-2 pandemic: An integrated model. *Clin Transl Allergy* 2020;10:1–9.

29. González-Pérez R, Sánchez-Machín I, Poza-Guedes P, Matheu V, Álava-Cruz C, Mederos Luís E. Pertinence of Telehealth in a Rush Conversion to Virtual Allergy Practice during the COVID-19 Outbreak. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2020;31:In press.
30. Bermejo Becerro A, Skrabski F, Pérez Pallisé M, Rodríguez Hermida S, Zubeldia Ortuño J, Alvarez-Perea A. Patient's perceived quality and satisfaction of Teleconsultation Services in an Allergy Department during COVID-19 pandemic era. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147:AB112.
31. Portnoy JM, Waller M, De Lurgio S, Dinakar C. Telemedicine is as effective as in-person visits for patients with asthma. *Ann Allergy, Asthma Immunol* 2016;117:241–5.
32. Brown W, Odenthal D. The uses of telemedicine to improve asthma control. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:300–1.
33. Staicu ML, Holly AM, Conn KM, Ramsey A. The Use of Telemedicine for Penicillin Allergy Skin Testing. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:2033–40.
34. Courneya PT, Palattao KJ, Gallagher JM. Innovation profile: HealthPartners' online clinic for simple conditions delivers savings of \$88 per episode and high patient approval. *Health Aff* 2013;32:385–92.
35. Elliott T, Shih J, Dinakar C, Portnoy J, Fineman S. American College of Allergy, Asthma & Immunology Position Paper on the Use of Telemedicine for Allergists. *Ann Allergy, Asthma Immunol* 2017;119:512–7.
36. ONTSI. Los Ciudadanos ante la e-Sanidad [Internet]. Available from: http://www.ontsi.red.es/ontsi/sites/ontsi/files/los_ciudadanos_ante_la_e-sanidad.pdf. Accessed January 25, 2021.
37. Alvarez-Perea A, Cabrera-Freitag P, Fuentes-Aparicio V, Infante S, Zapatero L, Zubeldia J. Social media as a tool for the management of food allergy in children. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2018;28:233–40.
38. Stukus DR. Using Twitter to expand the reach and engagement of allergists. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:345–6.
39. Alvarez-Perea A, Ojeda P, Zubeldia JM. Trends in Twitter use during the Annual Meeting of the Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology (2013-2016). *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:310–2.
40. Dimov V, Gonzalez-Estrada A, Eidelman F. Social media and the allergy practice. *Ann Allergy, Asthma Immunol* 2016;116:484–90.
41. Allen HG, Stanton TR, Di Pietro F, Moseley GL. Social Media Release Increases Dissemination of Original Articles in the Clinical Pain Sciences. *PLoS One* 2013;8:e68914.
42. Luc JGY, Archer MA, Arora RC, Bender EM, Blitz A, Cooke DT, et al. Does Tweeting Improve Citations? One-Year Results From the TSSMN Prospective Randomized Trial. *Ann Thorac Surg* 2021;111:296–300.
43. Gabarron E, Fernandez-Luque L, Armayones M, Lau AY. Identifying Measures Used for Assessing Quality of YouTube Videos with Patient Health Information: A Review of Current Literature. *Interact J Med Res* 2013;2:e6.
44. Dimov V, Eidelman F. Utilizing social networks, blogging and YouTube in allergy and immunology practices. *Expert Rev Clin Immunol* 2015;11:1065–8.
45. Reddy K, Kearns M, Alvarez-Arango S, Carrillo-Martin I, Cuervo-Pardo N, Cuervo-Pardo L, et al. YouTube and food allergy: An appraisal of the educational quality of information. *Pediatr Allergy Immunol* 2018;29:410–6.
46. Rosenzweig D, Nickels AS. #Asthma #Inhaler: Evaluation of visual social media depictions of inhalers and spacers. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1787–8.
47. Solnick RE, Chao G, Ross RD, Kraft-Todd GT, Kocher KE. Emergency Physicians and Personal Narratives Improve the Perceived Effectiveness of COVID-19 Public Health Recommendations on Social Media: A Randomized Experiment. *Acad Emerg Med* 2021;In press.
48. Brown J, Ryan C, Harris A. How Doctors View and Use Social Media: A National Survey. *J Med Internet Res* 2014;16:e267.
49. EAACI Code of Ethics [Internet]. Available from http://www.eaaci.org/images/committee_ethics/New-EAACI-Code-of-Ethics-and-annexes.pdf. Accessed January 25, 2021.
50. Ammenwerth E. Evidence-based health informatics: How do we know what we know? *Methods Inf Med* 2015;54:298–307.
51. Antolín-Amérigo D, Alvarez-Perea A, Popescu F-D. Patient-friendly HIT tools and the advent of crowdsourcing clinical trials. In: Agache I, Hellings PW, eds. *Implementing Precision Medicine in Best Practices of Chronic Airway Diseases*. 1st ed. London: Academic Press; 2018. p. 135-144.
52. Bousquet J, Ansotegui IJ, Anto JM, Arnavielhe S, Bachert C, Basagaña X, et al. Mobile Technology in Allergic Rhinitis: Evolution in Management or Revolution in Health and Care? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:2511–23.
53. Ram S, Zhang W, Williams M, Pengetnze Y. Predicting Asthma-Related Emergency Department Visits Using Big Data. *IEEE J Biomed Heal Informatics* 2015;19:1216–23.
54. Bousquet J, Agache I, Anto JM, Bergmann KC, Bachert C, Annesi-Maesano I, et al. Google Trends terms reporting rhinitis and related topics differ in European countries. *Allergy* 2017;72:1261–6.
55. Mai J-E. Big data privacy: The datafication of personal information. *Inf Soc* 2016;32:192–9.

Actualización de los mecanismos inmunológicos de las enfermedades alérgicas



Jesús Jurado Palomo

1. Introducción

Abordar una obra desde la actualización de cualquier mecanismo inmunológico se torna complicado por la gran cantidad de publicaciones al respecto. La enfermedad alérgica como tal se corresponde con la reacción de hipersensibilidad tipo I [mediada por la inmunoglobulina E (IgE)] de la clásica clasificación de Gell y Coombs¹, aunque en nuestra especialidad se aborda otro tipo de reacciones de hipersensibilidad.

2. Fundamentos de la organización funcional del sistema inmune en las enfermedades alérgicas

El sistema inmune es el encargado de la defensa del organismo frente a patógenos externos con tolerancia frente a “lo propio”, estando formado por células, órganos y tejidos. Los órganos linfoides primarios son la médula ósea y el timo, donde maduran los linfocitos B y T respectivamente y aprenden a discriminar entre antígenos (Ags) extraños y autoantígenos (antígenos propios tolerados). Los órganos linfoides secundarios son el bazo, los ganglios linfáticos y el tejido linfoideo asociado a mucosas [Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT), que proporcionan el medio adecuado para que las células del sistema inmune (macrófagos, células presentadoras de Ag, linfocitos T y B) pueden interactuar entre sí y con los Ags]. En este apartado se abordan las diferentes partes del sistema inmune.

Una respuesta inmune eficiente depende de la interacción entre sistema inmune innato y adquirido. A la hora de abordar su estudio, de forma didáctica lo dividiremos en tres partes:

- a) Barreras físicas: es la primera línea de defensa ya que impide la entrada de patógenos.
- b) Respuesta inmune innata: inmediatamente después de la infección, con baja especificidad.
- c) Respuesta inmune adaptativa^{2,3}: participan células que reconocen y responden al Ag con receptores específicos codificados por genes producto de la recombinación somática. Dichas células son los linfocitos B (inmunidad adaptativa humoral) y linfocitos T (inmunidad adaptativa celular), siendo sus receptores para el reconocimiento específico de Ag, el receptor de célula B (BCR – B cell receptor) y el receptor de célula T (TCR – T cell receptor), respectivamente. Ambos tipos de inmunidad se complementan e interactúan.

2.1. Componentes de la respuesta inmune innata^{4,5}

- Monocitos circulantes o macrófagos tisulares. Fagocitan y producen lisis bacteriana con la degradación de péptidos a Ags, siendo estos presentados en el contexto de moléculas de histocompatibilidad, que en el ser humano se denominan antígeno leucocitario humano (HLA – Human Leukocyte Antigen) clase I y II.
- **Granulocitos**: que a su vez se subdividen en:
 - **Neutrófilos**: leucocitos más abundantes en sangre en condiciones fisiológicas, con gran capacidad fagocítica y liberación de citocinas.
 - **Eosinófilos**: su principal función es la protección frente a parásitos, principalmente helmintos.
 - **Basófilos**: junto a los mastocitos son los principales responsables de la respuesta inflamatoria alérgica inmediata mediada por la IgE.

- **Células asesinas naturales** (natural killer): subclase linfocitaria que destruye células infectadas y células que perdieron la expresión de HLA clase I. A través de la secreción de IFN γ , potencian la fagocitosis de los macrófagos y ejercen el control inicial de infecciones virales y otros microorganismos intracelulares mediante la secreción de perforinas y granzimas. Además, participan en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC – Antibody-dependent cellular cytotoxicity) y ejercen actividad antitumoral.
- **Sistema de complemento**: sistema efector frente a microorganismos y células tumorales que potencia la “inflamación” y la “fagocitosis”, produciendo la lisis de células y microorganismos. La activación secuencial a través de la generación de enzimas complejas a partir de zimógenos inactivos produce una cascada en la que una enzima genera un gran número de moléculas activas del paso posterior. Es necesaria una regulación estricta de los procesos de activación para restringirla a los focos donde se inició impidiendo de esta forma el daño tisular que podría generarse. En este libro hay un capítulo dedicado al angioedema hereditario por déficit de la proteína inhibidor de la C1 esterasa (C1INH – C1 Inhibitor).
- **Receptores tipo Toll** (RTT – Toll-like receptors): reconocen estructuras altamente conservadas en patógenos, denominadas “patrones moleculares de agentes microbianos” (PMM), entre las que destacan: ARN de doble hebra, nucleótidos CpG no metilados y lipopolisacáridos (LPS)⁶.

2.2. Fundamentos de respuesta inmune adaptativa humoral

La linfopoyesis de los linfocitos B ocurre en la médula ósea. El linfocito B circulante o residente en los órganos linfoides reconoce a través de su BCR IgM+ e IgD+ a una determinada Ag con la consiguiente activación y producción de Acs [inicialmente IgM (respuesta adaptativa humoral primaria) y después IgG (respuesta adaptativa humoral secundaria), IgA (característica de mucosas) e IgE (hipersensibilidad tipo I)]. Además, se produce la internalización del Ag y presentación antigénica, donde el linfocito B actúa como una APC presentándolo al linfocito T helper específico. El linfocito B, que inicialmente producía IgM e IgD se diferencia a célula plasmática.

La molécula de Ac está formada por dos cadenas ligeras y dos pesadas que poseen la misma parte constante (Fc) que determina sus funciones biológicas (Tabla 1)⁷.

Tabla 1. Propiedades de los diferentes isotipos y subisotipos de las inmunoglobulinas.

	IgA	IgD	IgE	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgM
Neutralización	+	-	-	+	+	+	+	+
Opsonización	+	-	-	+++	-	++	+	-
Citotoxicidad celular	-	-	-	++	-	++	-	-
Degranulación mastocitaria	-	-	+++	-	-	-	-	-
Activación del sistema de complemento	+	-	-	++	+	+++	-	+++

2.3. Fundamentos de respuesta inmune adaptativa celular

La linfopoyesis de los linfocitos T ocurre en el timo mediante el proceso de anergia clonal, con la apoptosis de aquellos clones celulares que reconocen Acs propios. Poseen el TCR en su superficie asociado al CD3. A grandes rasgos pueden subdividirse en tres tipos:

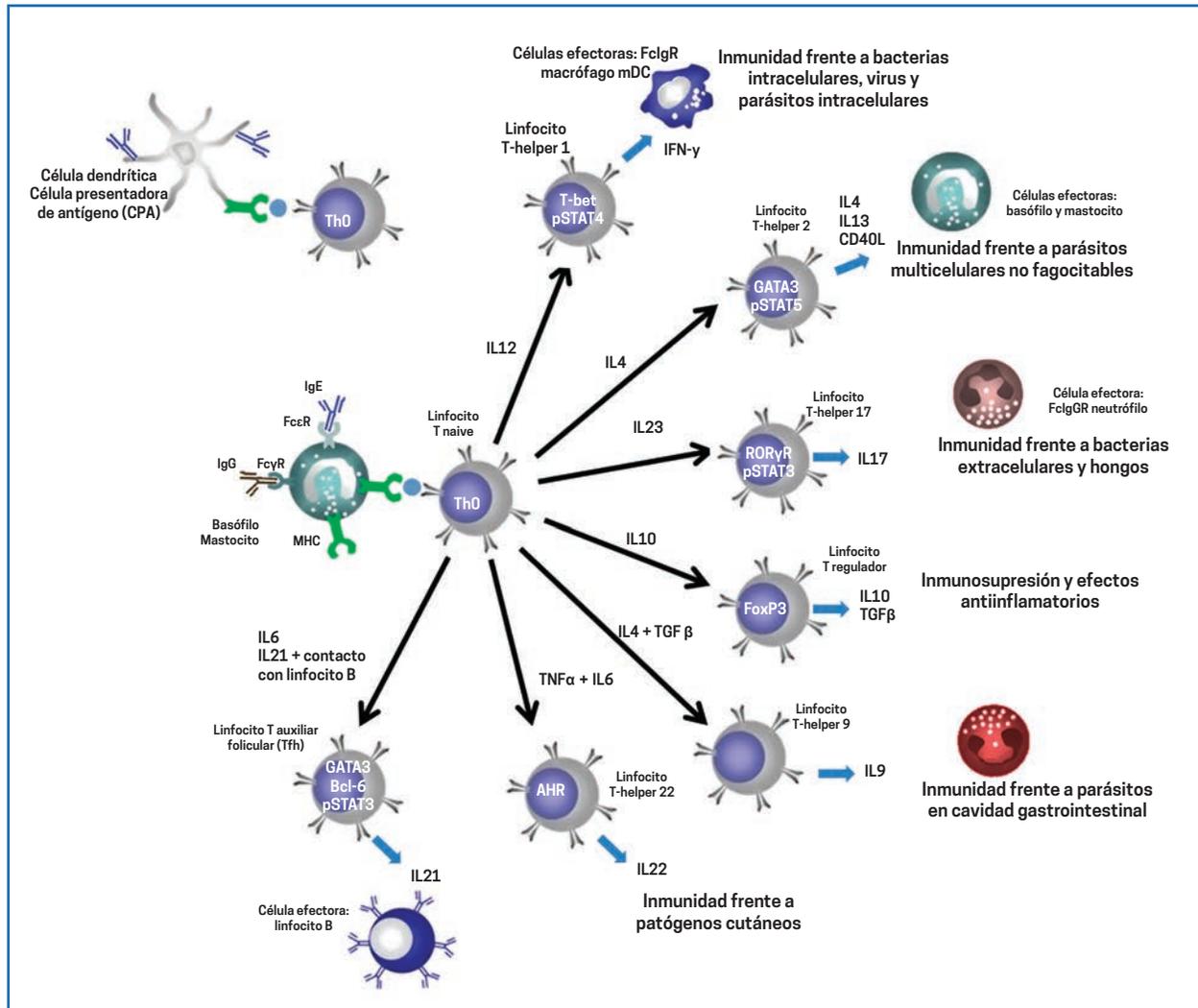
- Linfocitos T de colaboración (Th helper) que expresan la molécula CD4, que se unirá a moléculas de HLA clase II (DR, DQ y DP) en la presentación del péptido antigénico.
- Linfocitos T regulador (Tr) que expresan la molécula CD4, que se unirá a moléculas de HLA clase II en la presentación del péptido antigénico.
- Linfocitos T citotóxico (Tc) que expresan la molécula CD8, que se unirá a moléculas de HLA clase I (A, B y C) en la presentación del péptido antigénico, con capacidad destructora de otras células (citotoxicidad).

2.3.1. Polarización de los linfocitos T helper (Th o cooperadores) y T reguladores (Tr):

Dentro de la patología alérgica merece destacar el proceso de polarización hacia un subtipo determinado de linfocitos T. Los linfocitos T CD4+ naive reconocen a través de su receptor de célula T (TCR), péptidos de proteínas presentados en moléculas de MHC de clase II en las células dendríticas (DCs). Según los factores polarizantes que se encuentran en el medio, pueden diferenciarse en diferentes subtipos⁷⁻⁹:

- Linfocito Th1: es necesaria la presencia en el medio de IL12 e IFN γ que promueven la fosforilación de STAT4, activando al factor de transcripción T-bet, que es el principal responsable de la producción de IFN γ , que, a su vez, es activa a células fagocíticas T citotóxicas (Tc). Esta respuesta Th1 favorece el switch de cambio de isotipo con la producción de IgG1 e IgG3 fijadores del sistema de complemento, de la opsonización y de la citotoxicidad dependiente de anticuerpos por células asesinas naturales (NK o natural killer). La célula efectora es el FcIgGR macrófago mDC, participando en la inmunidad frente a bacterias intracelulares, virus y parásitos intracelulares.
- Linfocito Th2: es necesaria la presencia en el medio de IL4 que promueven la fosforilación de STAT5, activando al factor de transcripción GATA3, que es el principal responsable de la producción de IL4, IL5 e IL13. Esta respuesta Th2 favorece el switch de cambio de isotipo con la producción de IgE, que se une a receptores de alta afinidad presentes en la membrana de mastocitos y basófilos (células efectoras). Esta respuesta participa en la inmunidad frente a parásitos multicelulares no fagocitables.
- Linfocito Th17: es necesaria la presencia en el medio de IL23 (además de IL6 y TGF β) que promueven la fosforilación de STAT3, activando al factor de transcripción ROR γ T, que es el principal responsable de la producción de IL17a e IL22. Esta respuesta Th17 favorece el switch de cambio de isotipo con la producción de IgG1 e IgG3, fijadores del sistema de complemento y de la opsonización mediante fagocitosis por neutrófilos (células efectoras). Esta respuesta participa en la inmunidad frente a bacterias extracelulares y hongos.
- Linfocito Tr: es necesaria la presencia en el medio de IL10 que promueven la fosforilación de STAT5, activando al factor de transcripción FOXP3, que es el principal responsable de la producción de IL10 y TGF β . Esta respuesta participa en la inmunosupresión y efectos antiinflamatorios.
- Linfocito Th9: es necesaria la presencia en el medio de IL4 junto con TGF β , siendo el principal responsable de la producción de IL9. Esta respuesta Th9 favorece el switch de cambio de isotipo con la producción de IgA, participando en la inmunidad frente a helmintos de la cavidad gastrointestinal.
- Linfocito Th22: es necesaria la presencia en el medio de IL6 junto con TNF α que promueven la activación del factor de transcripción AHR (aryl hydrocarbon receptor), siendo responsable de la producción de IL22 y TNF α (pero no IL4, ni IL17 ni IFN gamma). Esta respuesta participa en la inmunidad frente a patógenos de localización cutánea.
- Linfocito Tfh (auxiliar folicular): es necesaria la presencia en el medio de IL6 o IL21 junto con el contacto con el linfocito B (estimulación adicional a través de molécula de coestimulación, ICOS-L), que promueven la activación del factor de transcripción proteína 6 del linfoma de células B (Bcl-6), siendo el principal responsable de la producción de IL21 y la expresión del quimiorreceptor CXCR5, que las redirige hacia el folículo linfoide. Poseen un importante papel en la formación de centros germinales (estructuras especializadas que se forman en las zonas B de los órganos linfoides secundarios).

Figura 1. Diferenciación de linfocitos Th.



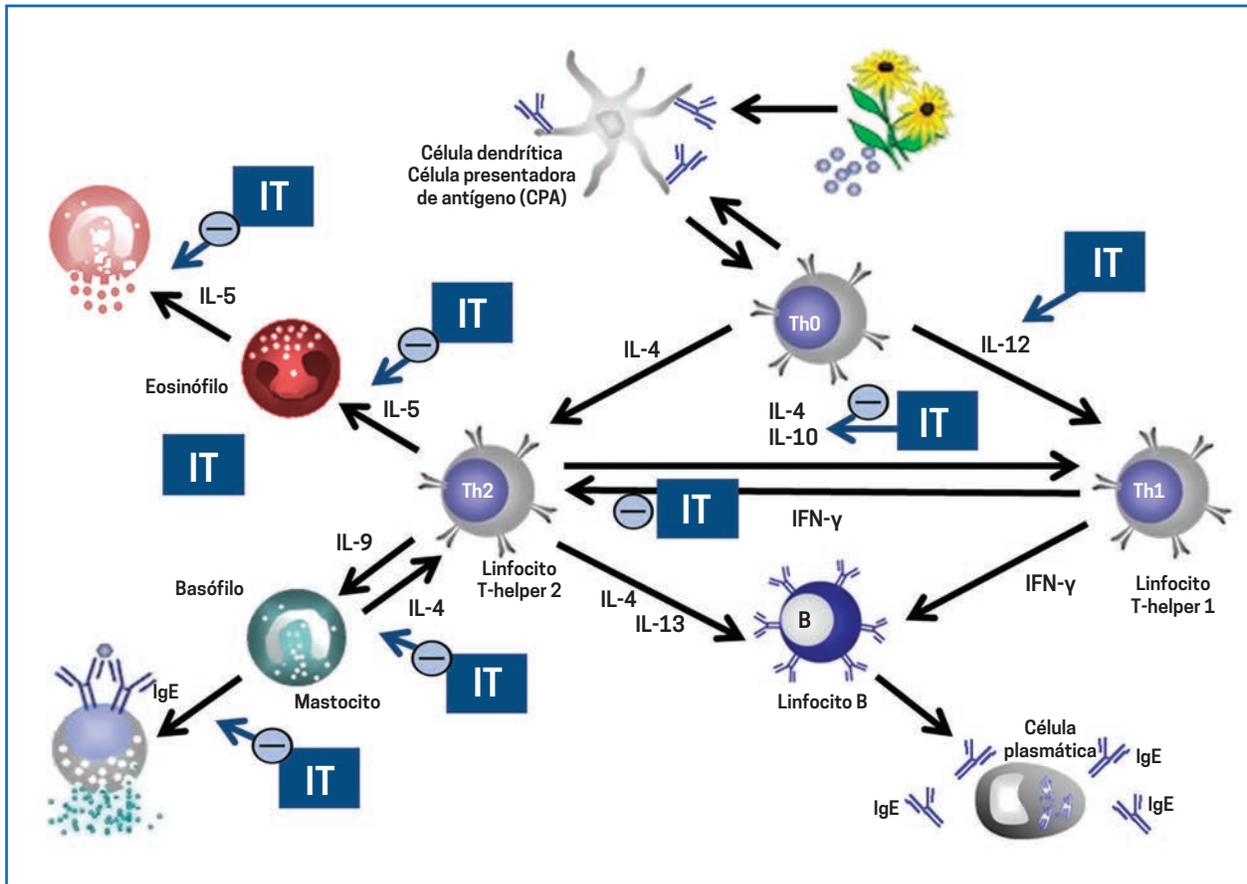
3. Inmunoterapia alérgeno-específica

La inmunoterapia alérgeno-específica es la administración de dosis progresivamente crecientes de alérgenos, estando indicada en pacientes con rinoconjuntivitis y asma bronquial alérgicos y alergia a veneno de himenópteros.

Aunque aparece desarrollada más ampliamente en otro capítulo de este libro, merece la pena reseñar el mecanismo inmunológico. En la figura 2 se representan los pasos inhibitorios que tienen lugar en las diferentes vías de la cascada de inflamación alérgica con el empleo de la inmunoterapia alérgeno-específica (IT)¹⁰, entre los que cabe destacar:

- Desviación desde un fenotipo TH2 a un fenotipo TH1.
- Inhibición de presentación de alérgenos a los linfocitos T.
- Supresión de la actividad mediante células T reguladoras.
- Inmunomodulación de los linfocitos B a través de la IL4 con predominio de la síntesis de IgG4 en lugar de IgE con inhibición de la activación mastocitaria.
- Supresión de la síntesis de IL5.

Figura 2. Mecanismo de acción de la inmunoterapia.

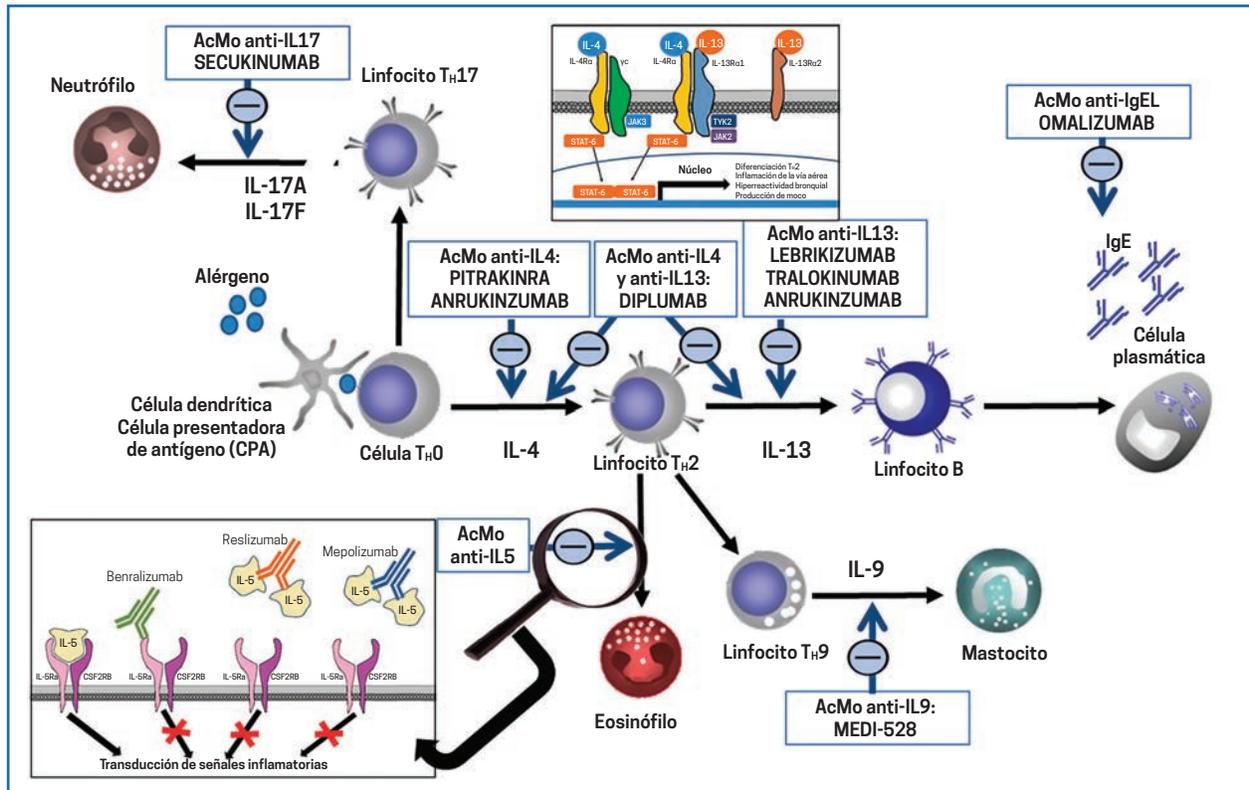


4. Terapia biológica

En 1975, Köhler y Milstein establecieron la tecnología para la producción de Anticuerpos Monoclonales (AcMo), consistente en la generación de un hibridoma [producto de fusión de un linfocito B productor de un determinado isotipo de inmunoglobulina contra un antígeno específico, junto con una célula de mieloma múltiple no secretora de anticuerpos, deficiente en la enzima hipoxantina-guanina-fosforribosil transferasa (HGPRT)]¹¹. Esta tecnología supuso un avance en investigación, en el diagnóstico y tratamiento de determinadas patologías (incluidas las alergológicas). La IgE es el isotipo de inmunoglobulina responsable de las reacciones de hipersensibilidad tipo I, siendo bloqueada por el omalizumab¹², siendo el primer AcMo que se inventó. Puesto que en la fisiopatología de los mecanismos inmunológicos en la alergia intervienen diferentes citoquinas que polarizan un predominio de la respuesta Th2, en la figura 3 se representa de forma gráfica el lugar de acción de diferentes AcMo^{13,14}, que serán abordados en otras partes de este libro, aunque ahora se hagan de forma resumida.

La IL5 está implicada en la activación y maduración de los eosinófilos, habiendo AcMo dirigidos frente a la misma molécula de IL5 (mepolizumab y reslizumab) como a la cadena α del receptor de dicha IL (benralizumab)¹⁵. Los AcMo que bloquean la polarización hacia la respuesta TH2 son: frente a la IL-4 (anrukinzumab), frente a IL-13 (lebrikizumab, tralokinumab y anrukinzumab) o frente a la cadena α del receptor de ambas (dupilumab)¹⁶. Pitirakinra no es un AcMo sino una muteína de IL4.

Figura 3. Mecanismo de acción de los anticuerpos monoclonales (AcMo) en diferentes vías inmunológicas.



5. Conclusiones

Se han repasado los diferentes componentes del sistema inmune, centrándonos en la polarización hacia una respuesta TH2, donde está implicada la reacción de hipersensibilidad tipo I. Dentro de la actualización de los mecanismos inmunológicos se han repasado la inmunoterapia alérgeno-específica y la terapia biológica.

6. Bibliografía

- 1 Warrington R, Watson W, Kim HL, Antonetti FR. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2011;7 Suppl 1(Suppl 1):S1.
- 2 Bonilla FA, Oettgen HC. Adaptive immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):S33-40.
- 3 Monserrat Sanz J, Gómez Lahoz AM, Paule Peral L, Prieto Martín A. Componentes celulares y organización tisular del sistema inmune adaptativo. *Medicine.* 2017;12(24):1379-87.
- 4 Turvey SE, Broide DH. Innate immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):S24-32.
- 5 Monserrat Sanz J, Gómez Lahoz AM, Sosa Reina MD, Prieto Martín A. Introducción al sistema inmune. Componentes celulares del sistema inmune innato. *Medicine.* 2017;12(24):1369-78.
- 6 El-Zayat SR, Sibai H, Mannaa FA. Toll-like receptors activation, signaling, and targeting: an overview. *Bulletin of the National Research Centre* (2019) 43:187.
- 7 Prieto Martín A, Barbarroja Escudero J, Haro Girón S, Monserrat Sanz J. Respuesta inmune adaptativa y sus implicaciones fisiopatológicas. *Medicine.* 2017;12(24):1398-407.
- 8 Serrano Hernández A. Células colaboradoras (TH1, TH2, TH17) y reguladoras (Treg, TH3, NKT) en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2009;5(S1):1-5.
- 9 Cunill Monjo V. Papel de los linfocitos T foliculares en la fisiopatología de las inmunodeficiencias primarias y enfermedades autoinmunitarias. Tesis doctoral 2018. Universitat de les Illes Balears.

- 10 Jurado-Palomo J, Bobolea ID, Belver González MT, Moreno-Ancillo Á, Gil Agrados AC, Morales Puebla JM. Treatment of Allergic Rhinitis: Anticholinergics, Glucocorticotherapy, Leukotriene Antagonists, Omalizumab and Specific-Allergen Immunotherapy. En: Otolaryngology, Balwant Singh Gendeh (Ed.) Intech Open Access Publisher (Rijeka – Croatia). 2012; 83-112. ISBN: 978-953-51-0624-1.
- 11 Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*. 1975;256(5517):495-7.
- 12 Kopp MV. Omalizumab: Anti-IgE therapy in allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011;11(2):101-6.
- 13 Ozdemir C. Monoclonal antibodies in allergy; updated applications and promising trials. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2015;9(1):54-65.
- 14 Bobolea ID, Melero C, Jurado-Palomo J. Current and future asthma treatments: phenotypical approach on the path to personalized medicine in asthma. En: *Asthma – from childhood asthma to ACOS phenotypes*. Celso Pereira (Ed.) Intech Open Access Publisher (Rijeka – Croatia). 2016; 115-36. ISBN: 978-953-51-4648-3.
- 15 Hambly N, Nair P. Monoclonal antibodies for the treatment of refractory asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2014;20(1):87-94.
- 16 D'Erme AM, Romanelli M, Chiricozzi A. Spotlight on dupilumab in the treatment of atopic dermatitis: design, development, and potential place in therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:1473-80.

Actualización del estudio inmunológico y molecular de las enfermedades alérgicas

Dr. Carlos Pastor Vargas

En los últimos años ha habido un desarrollo significativo de las metodologías usadas para el diagnóstico de la alergia. Estas técnicas, basadas fundamentalmente en la interacción de la IgE con el alérgeno específico, han evolucionado hacia métodos más sensibles y determinantes ⁽¹⁾.

Por un lado, la caracterización de alérgenos específicos de las diferentes fuentes alérgicas ha progresado hacia una detección más masiva y específica de IgE. Como ejemplo de ello, tendríamos los “microarrays”, que nos permite conocer el perfil IgE de un paciente con un solo experimento y, por tanto, su diagnóstico, su evolución y los posibles tratamientos ⁽²⁾. Estos últimos avances han sido posibles gracias a los estudios hechos con grandes series de pacientes utilizando métodos inmunológicos como la inmunodetección o el ELISA y en los que se han identificado además de alérgenos principales, otros ligados a severidad, reactividad cruzada o diagnóstico diferencial ⁽³⁾⁽⁴⁾.

Por otro lado, se han desarrollado, y puesto a punto, otras técnicas basadas en la activación del sistema inmune que nos permiten diagnosticar alergias cuyas pruebas clásicas, como la cutánea (*skin prick test* por sus siglas en inglés, SPT), o bien no son concluyentes o no se pueden hacer porque su uso está contraindicado. Estas técnicas, basadas en la activación de células del sistema inmune, como basófilos o linfocitos, aunque no son usadas de forma rutinaria en la clínica diaria, sí están alcanzando una gran importancia en el estudio de alergias a fuentes con una respuesta generalmente sistémica como himenópteros o medicamentos ⁽⁵⁾⁽⁶⁾.

En este capítulo repasaremos estas técnicas haciendo hincapié en su relevancia desde el punto de vista diagnóstico.

Métodos basados en fijación de IgE

Caracterización de alérgenos

El uso de diferentes extractos (alimentos, pólenes, etc.) para el diagnóstico en alergia se lleva a cabo de forma rutinaria en la práctica clínica. Sin embargo, debido a la falta de uniformidad en estos, se pueden producir variaciones entre las distintas casas comerciales dando lugar a problemas en la interpretación de los resultados en las pruebas cutáneas y serológicas. Esto se debe a la heterogeneidad de los extractos alérgicos, en los cuales hay varios alérgenos, por lo que es importante caracterizar su composición ⁽²⁾.

Los alérgenos son moléculas, generalmente proteínas, que pueden inducir una reacción de hipersensibilidad en personas que han estado previamente en contacto, y se han sensibilizado, frente a ellos. Las páginas más importantes para consultarlos son: *allergen*, *allergome* y *allergenonline*. Actualmente hay más de 3000 descritos, de los cuales más de la mitad se producen de manera recombinante mediante técnicas de biología molecular. La caracterización de estas moléculas ha supuesto una nueva perspectiva para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades alérgicas. Sin embargo, muchos de ellos aún se desconocen o no están disponibles de manera comercial. Actualmente, varios estudios demuestran que el uso de alérgenos, al ser más sensibles, permite un mejor abordaje de los pacientes. Además, en algunos extractos la cantidad de alguna proteína es tan baja que es necesario emplear la molécula purificada para su diagnóstico. Por tanto, caracterizar alérgenos es imprescindible para el diagnóstico de la alergia ya que facilitaría el desarrollo de una medicina de precisión y un tratamiento personalizado del paciente ^(1,3).

Esta caracterización se lleva a cabo principalmente mediante Western blot, una técnica de inmunodetección que se realiza en los laboratorios, aunque no de forma habitual en la práctica clínica. Para ello, las muestras se pueden preparar en condiciones reductoras (o desnaturalizantes), donde las proteínas pierden su forma tridimensional, o no reductoras, donde conservan su estructura terciaria. Esto es importante ya que algunos alérgenos solo se reconocen en una de las condiciones. Una vez preparadas las muestras, las proteínas del extracto alérgénico se separan en función de su peso molecular mediante electroforesis en geles de poliacrilamida en presencia de SDS (SDS-PAGE) y se transfieren a una membrana que se incubará con el suero del paciente. En el caso de que este contenga IgE frente a una o varias de las proteínas del extracto, se acoplará a ellas y mediante un anticuerpo secundario anti-IgE conjugado se revelarán las bandas correspondientes a las proteínas reconocidas por las IgE del paciente (Figura 1A).

Esta técnica nos permite ver el perfil de detección de un paciente frente a un extracto concreto ya que nos muestra todas las proteínas que reconocen sus IgE. Además, en el caso de que nos interese identificar una de estas moléculas se puede hacer mediante varias técnicas, siendo la más utilizada la espectrometría de masas. Esta caracterización también nos permite conocer la familia de proteínas a la que pertenece y por tanto su posible reactividad cruzada con otros alérgenos ^(7,8).

Pruebas serológicas

Las pruebas serológicas empleadas en Alergología para cuantificar inmunoglobulinas o mediadores celulares se basan fundamentalmente en la técnica ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*) ⁽⁹⁾. Este método está muy establecido en la práctica clínica donde se lleva a cabo desde 1960 y se utiliza principalmente para medir las IgE totales y específicas de los pacientes ⁽¹⁰⁾. Sin embargo, también puede emplearse para determinar otros biomarcadores cruciales para el diagnóstico en alergia como la triptasa en anafilaxia ⁽¹¹⁾.

Figura 1B

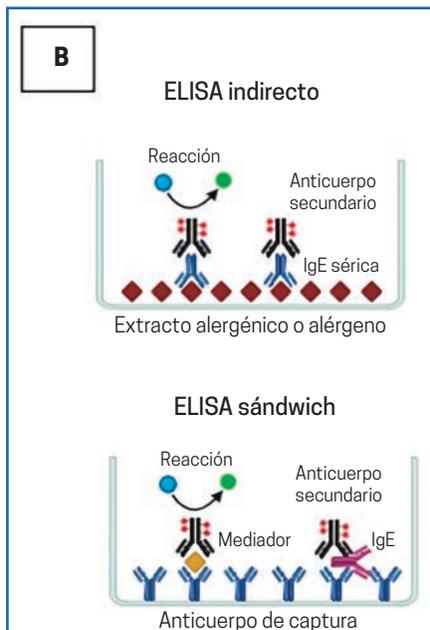
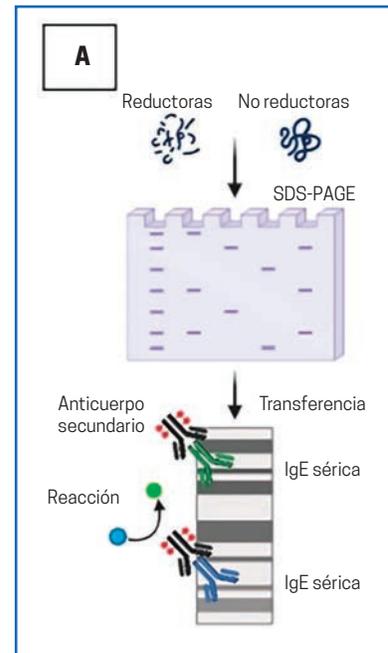


Figura 1A



Los ELISA se clasifican en diferentes tipos, pero en el diagnóstico de la alergia se utilizan fundamentalmente dos de ellos: el indirecto y el tipo sándwich (Figura 1B). El ELISA indirecto se basa en inmovilizar sobre una placa el alérgeno o el extracto alérgénico y se incuba con el suero del paciente. En el caso de que este tenga IgE específicas frente al antígeno fijado, se unirán a él y mediante un anticuerpo secundario anti-IgE se determinará la presencia o ausencia de IgE. Por otra parte, en el ELISA tipo sándwich el antígeno queda inmovilizado entre dos anticuerpos, uno de captura y otro de detección. El primero se unirá a la placa y será el que reconozca y fije la molécula de interés. Después, se añadirá el suero del paciente que contendrá las IgE o los mediadores celulares que queramos medir. Por último, se pondrá el anticuerpo de detección que reconocerá un epítipo diferente al anticuerpo de captura y nos permitirá determinar la presencia y los valores de las moléculas analizadas ⁽¹¹⁾.

La inmunoglobulina implicada en una reacción de hipersensibilidad inmediata es la IgE. La medición de sus niveles totales es útil para orientar el diagnóstico de un estado atópico. Sin embargo, supone

una serie de problemas ya que también se eleva en otras condiciones clínicas. Por otra parte, la determinación de IgE específica identifica las inmunoglobulinas que reconocen los alérgenos precisos y, por tanto, responsables de la reacción. No obstante, la presencia de una IgE específica frente a un alérgeno concreto no necesariamente es indicativa de enfermedad alérgica, tan solo de sensibilización frente al mismo. Reconocer el alérgeno responsable es crucial para determinar la extensión molecular del mismo y prevenir su posible reactividad cruzada. Además, es mejor a nivel diagnóstico, aunque su medición es más cara que la de IgE total. Actualmente, los valores de IgE, en ambos casos, se determinan mediante el “InmunoCAP”, un ELISA cuantitativo automatizado tipo sándwich ^(12, 13).

A su vez, las mediciones de IgE específicas frente a alérgenos concretos pueden llevarse a cabo de diferentes modos: por individual (singleplex) o de forma masiva (multiplex). Ambas pruebas conviven en la práctica clínica y la decisión de seleccionar una u otra depende del médico. En el caso de los singleplex se determinan los valores de IgE específica frente a un único alérgeno. Sin embargo, en el caso del multiplex, o microarray, se analizan varios a la vez. Entre estos últimos, el más utilizado es el ISAC (*Immuno Solid-Phase Allergen Chip*), que con 40µl de suero permite medir 112 alérgenos diferentes de forma simultánea y semicuantitativa. Esta técnica, aunque es menos sensible que los singleplex, tiene una buena relación con el InmunoCAP y es más sensible y, por tanto, mejor para el diagnóstico de las pruebas cutáneas. Entre las ventajas del singleplex encontramos que tiene unos controles de calidad ya establecidos, que está disponible en prácticamente todos los países y que es más preciso y reproducible que los multiplex. Además, al cuantificar las IgE específicas del mismo modo que la IgE total permite hacer ratios entre ellas que tienen utilidad diagnóstica. Sin embargo, presenta una serie de inconvenientes como que da menos información, que no permite hacer estudios a gran escala y que se necesita más muestra por lo que dificulta su uso en niños. En el caso del multiplex las ventajas son que es más rápido, se necesita menos muestra y nos da el perfil de sensibilización del paciente. Esto último complica la interpretación de los resultados por las posibles sensibilizaciones subclínicas, pero permite predecir la progresión de los pacientes. Las desventajas son que es más caro que el singleplex, no cuantifica de forma óptima y es menos accesible ya que en muchos países no se dispone de ellos ⁽³⁾.

Reactividad cruzada y alérgenos mayoritarios y minoritarios

Dentro de un extracto alérgico no todas las moléculas se detectan con la misma frecuencia. Los alérgenos se diferencian entre mayoritarios (>50%) y minoritarios (<50%) en función del porcentaje de reconocimiento dentro de la población. Los mayoritarios son los que tienen más importancia clínica ya que son los más abundantes dentro del extracto alérgico o los que tienen mayor capacidad de sensibilización. Sin embargo, esta diferencia entre mayoritarios y minoritarios no tiene en cuenta los niveles de IgE específica frente a ellos ⁽¹⁴⁾. Por tanto, para el correcto abordaje de los pacientes es crucial conocer qué alérgenos reconoce cada uno.

La caracterización de los perfiles de sensibilización y los porcentajes de detección en la población se han llevado a cabo mediante las técnicas previamente descritas (Western Blot y ELISA) ya que permiten evaluar varios pacientes de forma simultánea ⁽¹⁵⁾. Estos resultados han permitido analizar las variaciones que se producen entre las distintas zonas geográficas debido a los niveles de exposición a los alérgenos. Además, aunque de manera menos habitual, también se dan discrepancias en los porcentajes de sensibilización de un mismo alérgeno entre áreas geográficas diferentes pudiendo ser mayoritario o minoritario en una y al contrario en otra. Por tanto, la determinación de estos datos estadísticos es imprescindible para la traslación a la práctica clínica ⁽²⁾.

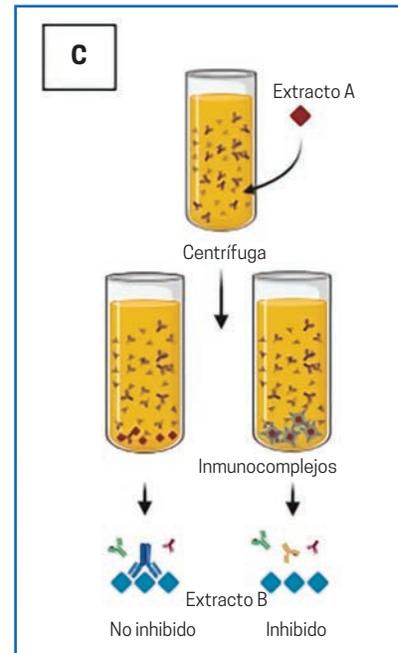
La reactividad cruzada es la capacidad de un anticuerpo de reaccionar con otro antígeno distinto frente al que se generó, pero que tiene unas características fisicoquímicas muy similares ⁽¹⁶⁾. Cuanto más parecidas son más probable es que suceda, puede darse entre diferentes fuentes alérgicas y suele deberse a los alérgenos conocidos como panalérgenos (por ejemplo, las profilinas). Estas moléculas son ubicuas en la naturaleza y su estructura se ha mantenido compartiendo una elevada homología entre diferentes especies causando esta reactividad cruzada ⁽¹⁷⁾. Sin embargo, este proceso también ocurre entre otras muchas proteínas que

no se incluyen en este grupo. Para estudiarlas, aunque no se realiza de forma habitual en la práctica clínica, se realizan ensayos de inhibición en el laboratorio, tanto por ELISA como por Western blot (Figura 1C). Esta inhibición se lleva a cabo incubando el suero del paciente con uno de los extractos, por lo que si contiene IgE específicas se unirán a él y se formarán inmunocomplejos que posteriormente se eliminarán mediante centrifugación. Este suero al que se le habrán quitado, o “inhibido”, las IgE específicas del primer extracto se usará para incubar con la segunda fuente alérgica y si hay proteínas comunes al primero no se detectarán en el segundo ya que las IgE específicas se habrán perdido. En el caso de que esto no ocurra se seguirían reconociendo todos los alérgenos con el suero tras la inhibición ^(18,19).

Métodos basados en activación celular

Las técnicas de diagnóstico basadas en la activación celular están indicadas cuando las pruebas tradicionales no son convenientes por diversas causas como la inespecificidad, la falta de sensibilidad o, la más habitual, que estén contraindicadas debido al alto riesgo de una reacción potencialmente grave para el paciente.

Figura 1C



Ensayo de Activación de Basófilos (*Basophil Activation Test*, BAT)

El test de activación de basófilos (BAT) se ha convertido en una de las pruebas diagnósticas *in vitro* más utilizada para medir la capacidad de un alérgeno de producir la respuesta en detrimento de la medición de los mediadores liberados por las células debido a las limitaciones técnicas y analíticas, el volumen de sangre requerido y su baja sensibilidad. El BAT es un ensayo que analiza la capacidad del alérgeno de inducir la activación de los basófilos. Para ello, un poco de sangre extraída al paciente se incuba con el alérgeno y posteriormente se analiza por citometría de flujo el porcentaje de basófilos activados ^(20, 21).

Esta técnica replica *in vitro* las reacciones de hipersensibilidad de tipo I que ocurren *in vivo* en individuos alérgicos cuando están expuestos al alérgeno, por lo que tiene varias aplicaciones clínicas a nivel del diagnóstico y pronóstico de alergias, así como en investigación.

Aunque existe una falta de estandarización del método, fundamentalmente con los marcadores para caracterizar la población de basófilos tanto activados como no activados, hay una serie de moléculas cuyo uso en esta técnica es bastante universal ⁽⁵⁾. Los basófilos se pueden caracterizar utilizando una combinación de marcadores como anti-IgE, CCR3 (CD193), CRTH2 (CD294) y CD203c. Una vez seleccionados, las moléculas más comunes utilizadas para determinar la activación basófilos son CD63 y CD203c. CD63 se encuentra en la superficie de los basófilos después de la desgranulación, pero ya que otros tipos celulares, como macrófagos y plaquetas, también lo pueden expresar se utiliza la combinación con CD203c, que se genera de manera constitutiva y exclusiva en basófilos y mastocitos, y por tanto permite un análisis más específico.

Desde el punto de vista diagnóstico la sensibilidad del BAT varía dependiendo del tipo de alergia ⁽²²⁾. En alergia alimentaria la sensibilidad del método se ha descrito entre el 77 y el 98%. Además, hay estudios que han demostrado la correlación de la gravedad clínica y la adquisición de tolerancia con la reactividad de los basófilos analizada mediante el BAT ^(23,24). La sensibilidad del BAT en el diagnóstico de alergia a medicamentos se ha descrito sobre el 50% con una especificidad cercana al 98% ⁽²⁵⁾. Con respecto a la alergia a venenos de insecto, los estudios han descrito una sensibilidad diagnóstica del BAT sobre 85-100% con una especificidad que estaba entre el 83 y el 100%.

Ensayos de transformación linfocitaria (*Lymphocyte Transformation Test, LTT*)

El Test de Transformación de Linfocitos (LTT) es un ensayo que fundamentalmente proporciona información en relación a las reacciones de hipersensibilidad de tipo IV o retardadas y que están mediadas por un componente celular. Esta prueba se ha utilizado básicamente en los últimos años para una evaluación diagnóstica de reacciones no inmediatas a fármacos ^(22, 25, 26) aunque también para otro tipo de alergias ⁽²⁷⁾. Las ventajas de este test son su perfil de seguridad (riesgo bajo o inexistente) y la posibilidad de evaluar diferentes medicamentos al mismo tiempo. Por el contrario, es una técnica que no está estandarizada y en donde no siempre los positivos se correlacionan con síntomas clínicamente relevantes y viceversa ⁽²⁸⁾. En ella se aíslan las células mononucleares de sangre periférica del paciente y se incuban en unas condiciones específicas con cantidades crecientes del fármaco del que se cree que es el responsable de la reacción. En el caso de que así sea, los linfocitos T experimentan una proliferación la cual se puede evaluar mediante métodos radiactivos, como la incorporación de ³H-Timidina, o no radiactivos midiendo por citometría de flujo la dilución seriada de una molécula fluorescente, el éster de succinimidil-carboxifluoresceína o CFSE por sus siglas en inglés (*Carboxy Fluorescein Succinimidyl Ester*) ⁽²⁹⁾. La sensibilidad y la especificidad de este método varían mucho: desde del 27 al 88,8% y del 63 al 100%, respectivamente, dependiendo del fármaco estudiado, siendo mayor para beta lactámicos y anticonvulsivos ⁽²²⁾.

Ensayo de inmuoadsorción ligado a enzima para la detección de células secretoras de citocinas (*Enzyme-Linked Immunosorbent Spot assay, ELISpot*)

El ELISpot es un ensayo que se utiliza para la detección del número de células productoras de una determinada citocina. Esta técnica es extremadamente sensible ya que permite detectar células con concentraciones muy bajas (por debajo de 25 células por millón) y es de aplicación tanto cuantitativa como cualitativa ⁽³⁰⁾. Básicamente, se cultivan las células procedentes de sangre periférica del paciente en una placa tapizada con un anticuerpo frente a la citocina que queremos estudiar y las estimulamos con el alérgeno supuestamente responsable de la hipersensibilidad. Las citocinas liberadas en respuesta al alérgeno se unen al anticuerpo más próximo y por tanto pueden mapearse a nivel de una única célula. Posteriormente, se quitan las células, se lava la placa y se usa un segundo anticuerpo marcado que también reconoce la citocina estudiada. Cada punto generado en este ensayo corresponde a una única célula reactiva y, por tanto, proporciona información de carácter tanto cualitativo (con respecto a la citoquina específica u otra molécula secretada) como cuantitativa (número de células que responden al estímulo). Otras ventajas de esta técnica es que puede medir más de una citocina en cada ensayo y que las células respondedoras pueden ser detectadas años después de la reacción.

En Alergología se ha usado fundamentalmente para estudiar reacciones de hipersensibilidad no inmediata a fármacos, midiendo producción de IFN γ , -, IL-4, IL-5 o Granzima B y mostrando una media de sensibilidad y especificidad sobre un 61 y un 99%, respectivamente ⁽²⁶⁾.

Bibliografía

1. Üzülmöz Ö, Kalic T, Breiteneder H. *Allergy*. 2020; 75(12):3027-38.
2. Matricardi PM, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Mar;143(3):831-843.
3. Matricardi PM, et al. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016 ;27 Suppl 23:1-250.
4. Curin M, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017; 119(3):201-209.
5. Hemmings O, et al. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018; 18(12):77.
6. Mayorga C, et al. *Int J Mol Sci*. 2017 Jun 7;18(6):1222.
7. Hilger C, van Hage M, Kuehn A. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(9):64.
8. Volpicella M, Leoni C, Dileo MCG, Ceci LR. *Cells*. 2019;8(9):1073
9. Hamilton RG. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125(2 Suppl 2):S284-96.
10. Wide L, Bennich H, Johansson SG. *Lancet*. 1967;2(7526):1105-7.
11. Konstantinou GN. *Methods Mol Biol*. 2017;1592:79-94.
12. Platts-Mills TAE, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(6):1662-1670.
13. Hamilton RG, et al. *IgE. J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(6):833-40;
14. Zhuang Y, et al. *Immunol Res*. 2013 ;55(1-3):125-34.
15. Cuesta-Herranz J, et al. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(6):827-33
16. Aalberse RC, Akkerdaas J, van Ree R. *Allergy*. 2001;56(6):478-90.
17. McKenna OE, et al. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(6):560-8.
18. Muñoz-García E, et al. *Mol Nutr Food Res*. 2013;57(12):2245-52.
19. Perez-Gordo M, et al. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(5):750-8.
20. MacGlashan DW Jr. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(4):777-87.
21. Hoffmann HJ, et al. *Allergy*. 2015 Nov;70(11):1393-405.
22. Mayorga C, et al. *Allergy*. 2016 Aug;71(8):1103-34
23. Santos AF, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 May;135(5):1249-56.
24. Rubio A, et al. *Allergy*. 2011 Jan;66(1):92-100.
25. Doña I, et al. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017 Jul;9(4):288-298.
26. Mayorga C, et al. *Int J Mol Sci*. 2017 Jun 7;18(6):1222.
27. Richards LJ, et al. *Cureus*. 2019 Sep 25;11(9):e5761.
28. Mayorga C, et al. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23(4):213-25.
29. Tsuge I, et al. *Allergol Int*. 2007 Jun;56(2):149-55.
30. Czerkinsky Cet al. *J Immunol Methods*. 1988 Nov 25;115(1):31-7

Rinitis alérgica vista por el Alergólogo

Dr. Carlos D. Serrano R.eyes

Introducción

La rinitis alérgica es de las enfermedades atópicas más frecuentes; se debe a un desorden inflamatorio mediado por inmunoglobulina E (IgE) en la mucosa nasal y es desencadenada por una gran variedad de alérgenos ambientales en individuos previamente sensibilizados ⁽¹⁾. Clínicamente se caracteriza por estornudos, rino-rrea, prurito y obstrucción nasal, los cuales deben estar presentes durante dos o más días consecutivos por más de una hora en la mayoría de los días ^(2,3).

Para su desarrollo se requiere la interacción de factores ambientales y genéticos. Dentro de los ambientales se destacan los nutricionales, la contaminación ambiental que ocasiona cambios en la metilación, lo cual conlleva a su vez, a modificaciones epigenéticas (especialmente por exposición a material particulado con peso molecular igual o menor a 2.5 micras), y la propia sensibilización alérgica que ocurre por los alérgenos prevalentes en la zona ^(4,5). En cuanto a los factores genéticos, los estudios genómicos han demostrado la existencia de más de 160 locis relacionados con el desarrollo de rinitis alérgica, asma y dermatitis atópica ⁽⁴⁾.

Fisiopatología

La fisiopatología de la rinitis alérgica ha sido ampliamente estudiada pero no del todo comprendida, por lo que amerita mayor investigación. A la fecha se sabe que existe una respuesta inflamatoria de tipo Th2 subyacente, ocasionada por la interacción entre la IgE específica y un alérgeno inhalado, lo que a su vez lleva a la activación y degranulación de los mastocitos y al reclutamiento de eosinófilos y basófilos en la mucosa nasal ^(4,6).

La sensibilización alérgica ocurre por uno o varios alérgenos y se inicia con la captación y procesamiento del alérgeno por parte de la célula presentadora de antígeno para su posterior presentación a las células T a través de la interacción entre el complejo mayor de histocompatibilidad tipo II y el receptor de dichas células, lo cual resulta en su activación. Posteriormente, y debido en gran parte a la influencia de moléculas coestimuladoras, se da la diferenciación hacia una célula T de tipo Th2, que genera la liberación de citoquinas proinflamatorias como interleucinas (IL) 4, 5 y 13. Luego, la célula Th2 activa la célula B y esta última produce anticuerpos de tipo IgE específica contra el alérgeno, que luego de ser liberados se unen a los receptores de alta afinidad para la IgE ubicados en la superficie de los mastocitos y basófilos, finalizando así el proceso de sensibilización ⁽²⁾. Tras un nuevo contacto con el alérgeno, este es reconocido por las moléculas de IgE unidas a dichos receptores, desencadenando la degranulación y liberación de mediadores proinflamatorios como la histamina, diversas citoquinas, leucotrienos, prostaglandinas y factor activador de plaquetas, que ocasionan contracción del músculo liso, aumento en la permeabilidad vascular y mayor secreción de moco ⁽²⁾. Existen dos fases tras la activación del mastocito: la fase temprana que se presenta de forma inmediata y persiste por dos a tres horas después del contacto con el alérgeno y en la cual se liberan los mediadores preformados, pero también ocurre la estimulación de las fibras nerviosas tipo C en la mucosa nasal, que son los responsables de los estornudos, el prurito y la vasodilatación. La fase tardía, que ocurre después de la cuarta hora, se da por el reclutamiento de las células inflamatorias que permiten prolongar los síntomas por más de 24 horas y puede llevar a engrosamiento y fibrosis de la mucosa nasal, con la subsecuente alteración de la función mucociliar de las células caliciformes, lo cual genera la cronicidad de los síntomas ^(4,6).

Epidemiología

La prevalencia de la rinitis ha aumentado en la última década, afectando aproximadamente a un cuarto de la población mundial (25%), con un rango entre 10-40% ^(2,6). El estudio internacional de asma y alergia en la infancia (ISAAC) fase I, mostró datos heterogéneos en relación con la prevalencia de la rinitis alérgica a nivel mundial, encontrando una menor frecuencia en países de ingresos medios y bajos como África y América Latina. En la fase III, realizada después de 5-10 años se registró un aumento de la prevalencia en la mayoría de los países estudiados, con mayor incremento en los países desarrollados y en el grupo de niños entre los 13-14 años. Actualmente se cuenta con registros de prevalencia en USA (12-30%), Europa (23-30%), Latino América (6.6 – 46.1%), África (7.2-54.1%) y Australia (12-41-3%) ^(7,8). Se ha postulado que los cambios ambientales relacionados con una mayor industrialización y el cambio climático han llevado al aumento de la presencia de alérgenos, desencadenando una mayor exposición y sensibilización en individuos susceptibles ⁽⁹⁾.

La principal fuente alérgica proviene de los aeroalérgenos propios del interior de las viviendas, siendo los ácaros del polvo doméstico y los epitelios de perro o gato los más frecuentemente implicados. Los alérgenos del exterior también son una fuente alérgica importante e incluyen los pólenes y hongos ^(1,4).

Impacto de la enfermedad

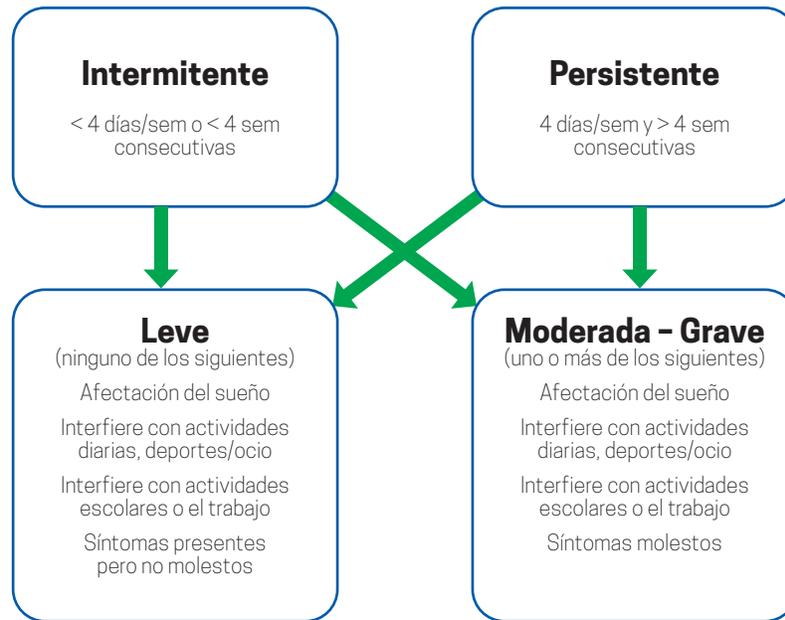
La rinitis alérgica es uno de los principales motivos de consulta en atención primaria ⁽¹⁰⁾. Al compararla con otras enfermedades, no se relaciona con altas tasas de mortalidad, pero sí tiene un gran impacto en la calidad de vida, el cual se da por alteración en el sueño, falta de concentración, afectación de vida social, disminución de la productividad y el aprendizaje, irritabilidad y fatiga constante, lo cual se traduce en un aumento del ausentismo y del presentismo tanto escolar como laboral; esto conlleva a un aumento de costos del sistema de salud ^(1,2). En Estados Unidos se calcula que los costos de la rinitis alérgica son aproximadamente de 6 billones de dólares al año cuando se asocia a conjuntivitis ⁽¹¹⁾, mientras que en España se calcula un promedio de 1,708 euros por paciente, siendo los costos indirectos (ausentismo y presentismo laboral), los que más impactan el sistema sanitario (65% de los costos totales) ⁽¹²⁾.

La vía aérea superior e inferior constituyen una unidad funcional y morfológica, por lo que la rinitis alérgica se asocia a otras enfermedades como la conjuntivitis, el asma, la rinosinusitis y la otitis media crónica ⁽¹³⁾. Más del 80% de los pacientes asmáticos padecen rinitis y entre un 10- 40% de los pacientes con rinitis tienen asma ⁽³⁾. Estudios previos han revelado que la rinitis alérgica es un factor de riesgo para el inicio y persistencia de asma. En la cohorte de Tucson ⁽¹⁴⁾, se describe que el riesgo de un paciente con rinitis de desarrollar asma es de 2.59 veces (IC 1-54-4.34) y aumenta hasta 6.28 (IC 4.01-9.82) si el paciente tiene rinitis asociado a sinusitis. Es por esto que la identificación, enfoque y manejo adecuado de la rinitis es fundamental para evitar y controlar las otras comorbilidades de vía aérea.

Por otra parte, la rinitis alérgica también se asocia a dermatitis atópica, déficit de atención e hiperactividad y problemas emocionales ⁽¹³⁾; estas enfermedades conllevan a un impacto negativo en la calidad de vida, las relaciones familiares-sociales y costes del sistema de salud. Mantener el control de la rinitis alérgica se ha asociado a una disminución en el puntaje de síntomas del trastorno de déficit de atención e hiperactividad ⁽¹⁵⁾.

Clasificación

La clasificación de la rinitis alérgica se basa en lo recomendado por la guía ARIA que tiene en cuenta dos criterios: el tiempo de afectación de los síntomas y la severidad de estos, sin evaluar la necesidad de uso de medicamentos para el control de la enfermedad ^(1,3). (Figura 1) La clasificación de la severidad evalúa 4 ítems: actividades diarias, actividades escolares o laborales, trastornos del sueño e intensidad de los síntomas. Los casos severos cursan con compromiso en los 4 ítems ⁽³⁾.

Figura 1. Clasificación de la Rinitis alérgica.

Abordaje clínico y diagnóstico

Para el diagnóstico se requiere la correlación entre la historia clínica y los resultados de pruebas cutáneas de prick que permitan confirmar la sensibilización a uno o varios aeroalérgenos. Con base en esto, se analiza la relevancia clínica de estos resultados ^(3,16). Los síntomas típicos son obstrucción, estornudos, prurito nasal y rinorrea hialina, con afectación bilateral ⁽³⁾. Frecuentemente los pacientes presentan síntomas oculares asociados, tales como prurito, lagrimeo, edema y eritema en párpados, fotofobia y sensación de cuerpo extraño^(3,11). En ocasiones puede presentarse hiposmia leve, ronquidos, sensación de cansancio diurno y escurrimiento posterior, este último asociado a rinosinusitis crónica ^(3,4).

Las pruebas cutáneas son el método de elección para el estudio de reacciones de hipersensibilidad tipo I; estas deben realizarse por personal entrenado y con extractos estandarizados, teniendo en cuenta los alérgenos prevalentes en cada región (ácaros, pólenes, epitelio de animales, hongos, etc) ⁽³⁾. Para su realización e interpretación correcta se realiza un control positivo con histamina y un control negativo con solución salina o glicerina. Se debe tener precaución con ciertos medicamentos que pueden interferir con los resultados, especialmente con los antihistamínicos, los cuales deben suspenderse al menos 5 días antes de la prueba. Los tests cutáneos tienen un excelente perfil de seguridad y alrededor de un 80% de sensibilidad y especificidad ⁽¹⁷⁾.

La presencia de una prueba cutánea positiva no es sinónimo de alergia, puesto que la correlación clínica es fundamental. En este sentido, se estima que alrededor del 43% de individuos asintomáticos pueden tener test cutáneos positivos a diferentes alérgenos ⁽¹⁶⁾. Adicionalmente, se pueden encontrar pacientes mono o polisensibilizados y en este último caso es muy importante determinar la relevancia clínica real de cada alérgeno, evaluar la posible reactividad cruzada entre alérgenos y considerar la sensibilización a un panalérgeno ^(3,16).

Cuando los resultados del paciente y la historia clínica no son concluyentes se debe hacer uso de pruebas in vitro para la determinación de la IgE específica contra el alérgeno sospechoso (InmunoCAP), y según el caso recurrir al uso de retos nasales con el alérgeno implicado para evaluar la reproducción y severidad de síntomas^(3,16).

Tratamiento

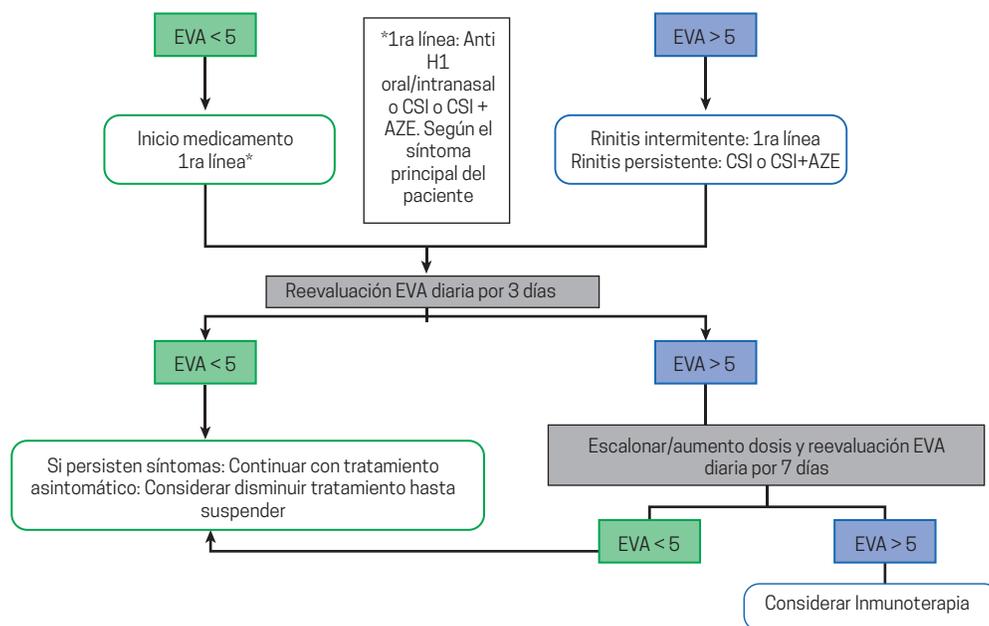
Una vez realizado el diagnóstico de rinitis alérgica, las opciones terapéuticas incluyen intervenciones no farmacológicas como la educación y las medidas de control ambiental, las farmacológicas y la inmunoterapia contra alérgenos ⁽³⁾.

Educación y medidas de evitación

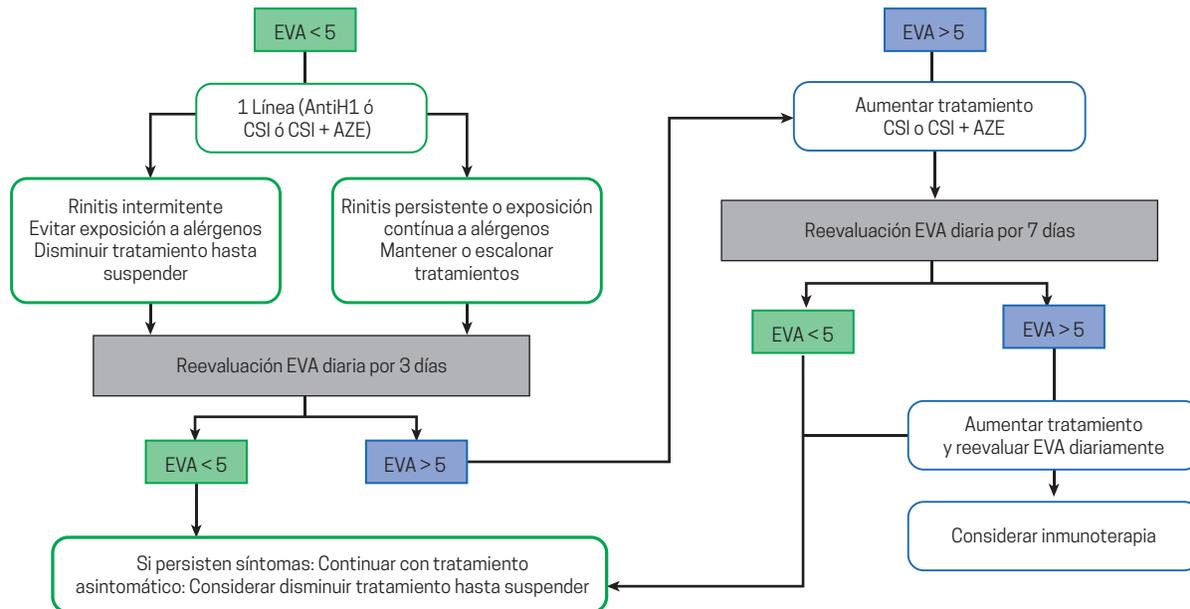
Las medidas de evitación permiten en parte la reducción de síntomas y del uso de medicamentos; estas deben realizarse dependiendo del perfil de sensibilización y relevancia clínica del paciente ⁽³⁾. Los ácaros son la principal fuente alérgica responsable de los síntomas de rinitis; estos se alimentan de escamas de la piel humana y animal, por lo que se encuentran al interior de las viviendas, especialmente en el polvo acumulado en colchones, ropa de cama y tapicería. Dentro de las medidas de control ambiental para reducir la concentración de ácaros se recomienda el uso de fundas de cama y almohadas, la evitación de objetos que acumulen polvo, la permanencia en espacios bien ventilados con buena iluminación natural y el control de la humedad del aire en el hogar ⁽³⁾. En el caso de los animales (mascotas), el paciente debe evitar el contacto estrecho con el perro y el gato, si existe una exacerbación de los síntomas al contacto con estos. En el caso de los gatos el baño cada dos semanas puede ayudar a disminuir los síntomas ^(3,4,6).

Actualmente el empoderamiento del paciente en relación con el manejo de su enfermedad forma parte importante en el tratamiento. Previamente se ha visto que la mayoría de las pacientes con rinitis alérgica prefieren automedicarse que consultar al especialista, lo cual impide el adecuado control de su enfermedad y perpetúa la afectación en su calidad de vida. Es por esto que recientemente se ha creado una aplicación móvil ya validada denominada MASK air que permite monitorizar los síntomas tanto nasales, oculares y de asma, así como el compromiso en la productividad laboral/escolar y el uso de medicamentos; todo esto medido mediante una escala visual análoga, lo cual permite guiar el manejo del paciente de manera objetiva (18). (Figuras 2 y 3)

Figura 2. Guía ARIA 2020. Evaluación del control en pacientes NO tratados.



Si persisten síntomas oculares, incluir tratamiento tópico ocular. EVA: Escala visual análoga; Anti H1: Antihistamínico; CSI: Corticoides intranasales; CSI + AZE: Corticoides intranasales + azelastina.

Figura 3. Guía ARIA 2020. Evaluación del control en pacientes tratados (adolescentes y adultos)

Si persisten síntomas oculares, incluir tratamiento tópico ocular. EVA: Escala visual análoga; Anti H1: Antihistamínico; CSI: Corticoides intranasales; CSI + AZE: Corticoides intranasales + azelastina.

Medidas farmacológicas

Existen varias opciones farmacológicas útiles para el control de los síntomas de la rinitis alérgica; desafortunadamente, el efecto de estos medicamentos suele perderse si no se administran de forma regular. Para la selección adecuada, se debe indagar cual (es) es (son) el (los) síntoma (s) cardinal (es) de afectación, la severidad, las comorbilidades y las preferencias de cada paciente, así como los tratamientos previos que ha utilizado y su respuesta ⁽¹⁸⁾.

Los antihistamínicos de segunda generación funcionan como agonistas inversos del receptor de la histamina, bloqueando de forma competitiva la unión de esta. Estos fármacos permiten controlar el prurito, los estornudos y la rinorrea, pero tienen muy poco impacto sobre la obstrucción nasal. En los pacientes en quienes el síntoma principal sea el prurito se recomienda su administración tópica mediante spray nasal, que tiene la ventaja de tener un rápido inicio de acción (15 minutos aproximadamente) ⁽¹⁸⁾.

Los corticoides intranasales (CSI) son fundamentales en el control de la rinitis alérgica tanto en los casos intermitentes como persistentes de cualquier gravedad y principalmente en quienes el síntoma cardinal más relevante sea la obstrucción nasal. No obstante, su evidencia también es contundente en el control de los otros síntomas. Indirectamente, estos fármacos también ayudan al control de los síntomas oculares. El tiempo de eficacia máxima se alcanza a las dos semanas de tratamiento ^(1,3,18). Los efectos adversos más frecuentes son locales y están relacionados con la acción farmacológica del medicamento. Incluyen la epistaxis, la reseque- dad de la mucosa y la formación de costras. La educación acerca del uso correcto del spray nasal (punta del dispositivo dirigida en sentido cefálico-lateral) es muy importante para evitar casos de perforación septal ⁽³⁾. Al comparar los corticoides nasales con los otros fármacos disponibles en el manejo de la rinitis, estos tienen un tiempo de duración del control de los síntomas más prolongado (entre 12-48 horas) ⁽³⁾. Actualmente el uso de la terapia combinada de corticoides y antihistamínicos nasales ha demostrado ser superior a la monoterapia con CSI, teniendo además un menor tiempo de inicio de acción (5 minutos) ⁽¹⁸⁾.

Otras terapias como el uso de antileucotrienos, corticoides sistémicos y descongestionantes son usadas en casos particulares. Los pacientes con rinitis deben ser evaluados de manera frecuente para determinar la necesidad de desescalamiento o escalonamiento en la terapia ⁽¹⁸⁾.

Inmunoterapia específica

Por último, la inmunoterapia es la única intervención que puede modificar la historia natural de la enfermedad, al generar tolerancia frente al alérgeno causal, permitiendo el control de los síntomas y la disminución del uso de medicamentos. Además, puede evitar la progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Debe administrarse por personal entrenado y con extractos estandarizados que hayan demostrado eficacia y seguridad. La inmunoterapia se puede administrar por vía subcutánea o sublingual. Por vía subcutánea se aplica clásicamente en dos fases: 1) la fase de inicio, en la cual se hace una administración progresivamente creciente y a intervalo regular, hasta llegar a la dosis de mantenimiento, en la cual se administra la misma dosis a intervalos mensuales por un periodo de 3 o 5 años, dependiendo el caso. La inmunoterapia sublingual debe administrarse diariamente por el mismo período de tiempo. Los efectos adversos más comunes son las reacciones locales: prurito, eritema y edema en el sitio de la inyección (subcutánea), o prurito e irritación en mucosa oral (sublingual), aunque también se han descrito reacciones sistémicas y hasta fatales. Para evitar este tipo de reacciones se debe realizar una elección adecuada del candidato a recibirla, evaluando sus comorbilidades, sus manifestaciones clínicas y perfil de sensibilización. Las contraindicaciones absolutas de la inmunoterapia son: asma no controlada, neoplasia activa, síndrome de inmunodeficiencia no adquirida, menores de dos años y embarazo ^(3,6,18). En este último caso, si la paciente ya viene recibiendo inmunoterapia, se puede continuar.

Referencias

1. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines—2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950–8.
2. Bernstein DI, Schwartz G, Bernstein JA. Allergic Rhinitis: Mechanisms and Treatment. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. 2016;36(2):261–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iacl.2015.12.004>
3. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Review article Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 * Review Group : Allergy. 2008;63:8–160.
4. Meng Y, Wang C. Recent developments and highlights in allergic rhinitis. 2019;(September):2320–8.
5. Eguiluz-Gracia I, Fernandez-Santamaria R T-MA. Coexistence of nasal reactivity to allergens with and without IgE-sensitization in patients with allergic rhinitis. *Allergy*. 2020;75:1689–98.
6. Meng Y, Wang C. Advances and novel developments in allergic rhinitis. 2020;(August):1–9.
7. Committee IS. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet*. 1998;351.
8. Asher M, Montefort S, Bjorksten B, Lai C, Strachan D, Weiland S, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood. *Lancet*. 2006;368(9537):733–43.
9. Acevedo N, Zakzuk J, Caraballo L. House Dust Mite Allergy Under Changing Environments. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(4):450.
10. Meltzer, EO, Blaiss, MS, Derebery, J, Mahr, TA, Gordon, BR, Sheth K. Burden of allergic rhinitis: results from the Pediatric Allergies in America survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:43–70.
11. Blaiss M. Allergic rhinoconjunctivitis: burden of disease. *Allergy Asthma*. 2007;28(4):393–7.
12. Colás C, Antón E, Montoro J, Dávila I, Dordal MT IM. Costes directos en indirectos de la rinitis alérgica en España. *Libr Resúmenes las Ponencias a la Reun Anu la Asoc Aragon Alerg*. 2012;13–26.
13. Giavina-Bianchi P, Vivolo Aun M, Takejima P, Kalil J, Agondi RC. United airway disease: Current perspectives. *J Asthma Allergy*. 2016;9:93–100.
14. Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD BR. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(3):419–25.
15. Yang MT, Chen CC LW. Attention-deficit/hyperactivity disorder-related symptoms improved with allergic rhinitis treatment in children. *J Rhinol Allergy*. 2016;30(3):209–14.

16. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2012;67(1):18–24.
17. Wise SK, Lin SY, Toskala E, Orlandi RR, Akdis CA, Alt JA, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018;8(2):108–352.
18. Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A, Bachert C, Erhola M, Hellings PW, et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(1):70-80.e3.

Rinitis alérgica vista por el Otorrinolaringólogo

Dr. Luis Reynoso Paulino

Definición

La rinitis alérgica (RA) es un fenómeno multietiológico que consiste en la inflamación de la mucosa nasal que cursa con manifestaciones como obstrucción nasal, estornudos, prurito ocular, rinorrea, síntomas faríngeos, oculares y óticos entre otros.

Epidemiología

Su prevalencia oscila entre 10-25% de la población mundial, su incidencia es más frecuente entre adolescentes y adultos jóvenes, es rara en menos de 5 años y más de 35 es menos frecuente su aparición, con más de 60 años los síntomas tienden a ser más leves.

La RA es una de las 10 enfermedades por la cual las personas acuden más al médico, la aparición del cuadro depende de factores genéticos, ambientales o la interacción entre ambos.

Es más frecuente en países desarrollados y a la vez en áreas urbanas, esto es debido a los contaminantes en la atmosfera que tienden a provocar lesiones inflamatorias en la mucosa nasal permitiendo la permeabilidad de ciertos alérgenos y una disminución del tapiz mucociliar, también la contaminación tiende a modificar el poder alérgico de algunas plantas variando la forma del grano de polen el cual estimularía la expresión de proteínas capaces de comportarse como inductores de la respuesta alérgica mediadas por IgE.

La RA no ha dejado de aumentar y afecta de manera significativa el coste socioeconómico de poblaciones desarrolladas, afectando en los pacientes el estado de ánimo, las actividades sociales, escolares y laborales. Sus costes no solo afectan lo económico directo desde el punto de vista de la salud pública, como el gasto de medicamentos, sino que también influye en el absentismo laboral ⁽¹³⁾.

Clasificación

De acuerdo con la etiología se dividen en rinitis inflamatorias y no inflamatorias; las inflamatorias se subdividen en infecciosas y no infecciosas.

Rinitis inflamatoria

1-Infeciosas:

Por Virus: R catarral aguda, por Bacterias: Rinoscleroma, Klebsiella ozenae, R. gonocócica del R.N Tuberculosis, Sífilis, lepra, por Hongos: Histoplasmosis, Blastomycosis, Rinosinusitis fúngicas, Protozoos: Rinosporidiosis.

2-No infecciosas:

R alérgicas, eosinofílica (NARES), Wegener, Churg-Strauss, Sarcoidosis, Mastocitosis nasal.

Rinitis no inflamatoria

Rinopatias: R vasomotora, R hormonal, R medicamentosa, R por drogas y tóxicos.

Desde el 2001 se produjo un consenso global en colaboración con la Organización Mundial de la Salud basado en la duración de los síntomas, gravedad y grado de afectación de la calidad de vida del paciente, creando una subdivisión según la duración de los síntomas en intermitente y persistente y según la gravedad de los síntomas y la afectación de la calidad de vida en leve y moderada-grave. Su última actualización fue en el 2019 ^(13,14).

Clasificación de la Rinitis Alérgica

Según duración

Intermitente

Los síntomas presentes <4 días a la semana o durante < 4 semanas consecutivas.

Persistente

Los síntomas presentes >4 días a la semana o durante > 4 semanas consecutivas.

Según gravedad

Leve

Ninguno de los siguientes ítems está presente:

- Alteración del sueño
- Afectación de las actividades cotidianas, de ocio y/o deportivas.
- Afectación de las tareas escolares o laborales.
- Los síntomas son molestos

Moderada

- Uno
- Dos
- O tres de los ítems anteriores están presentes

Grave

Los cuatro ítems están presentes

Fisiopatología

Los síntomas de las RA aparecen secundario de una respuesta inmunitaria por la reacción de hipersensibilidad tipo 1 frente a alérgenos, mediados por IgE específicas frente a distintos alérgenos, el proceso fisiopatológico se puede subdividir en dos etapas, durante la fase de sensibilización inicial la presentación del alérgeno induce la formación de anticuerpos de tipo IgE específicos frente a este por parte de los linfocitos B, luego en la segunda fase o fase clínica aparecen los síntomas por las exposiciones subsiguientes.

Fase de sensibilización inicial: Aquí se produce la primera exposición al alérgeno (antígeno) a células presentadoras de antígeno, los linfocitos CD4 (subtipo Th2). En esta exposición los L Th2 generan citoquinas Th2 (como IL4, IL2, e IL13) las cuales se unen a receptores de linfocitos B y T estimulando un isotipo determinado de linfocito B que sintetiza IgE específicas. Las IgE producidas durante la fase de sensibilización o primer contacto con el alérgeno se fijan sobre receptores de los mastocitos en los tejidos y los basófilos circundantes.

Fase clínica: esta aparece en el momento de un nuevo contacto con el alérgeno en el cual se fija la IgE específicas con los mastocitos, en esta fase hay dos etapas:

A) Precoz, la cual depende de la mediación de los mastocitos en la cual los pacientes sensibilizados previamente, la reexposición al alérgeno provoca una degranulación de los mastocitos donde se liberan compuestos preformados como histaminas, triptasa y otros de novo cistenil, leucotrienos C, D, E y prostaglandinas D₂. La liberación de estos compuestos provoca por ejemplo la rinorrea acuosa por estimulación de las glándulas, vasodilatación y filtrados de los líquidos a través de las paredes vasculares y la congestión nasal por dilatación vascular y acumulación de sangre en los vasos ^(8,12).

B) Tardía, es similar a la precoz, pero se produce después de 4-8 horas de la exposición, la congestión nasal es más duradera, en esta fase hay una atracción y migración de células inflamatorias a través del endotelio e infiltración de la mucosa nasal por eosinófilos, basófilos, neutrófilos, macrófagos, linfocitos T activados y a la vez estas células liberan importantes mediadores como leucotrienos, cininas e histaminas. La infiltración de los tejidos por estas células solo presentes en la sangre produce la expresión de moléculas de adhesión celular como la ICAM-1 (INTEGRINE CELULAR ADHESION MOLECULA 1) y la selectina E, esta a la vez permiten el paso de transvascular de células inflamatorias en los tejidos y contención de la inflamación en un lugar determinado, además actúan en los procesos de resolución de la inflamación. Estas moléculas de adhesión dependen de ciertos números de estímulos cuyos mediadores son las citoquinas. En el epitelio vascular se implica en la producción de IL6, IL8, GM-CSF y RANTES (agentes quimiostáticos de los eosinófilos).

Por otro lado, las células del propio tejido aparte de las infiltrativas generan diversos productos relacionados con activación y atracción de células de la mucosa nasal contribuyendo en el proceso inflamatorio alérgico local en la RA.

Diagnóstico

Básicamente se hace un diagnóstico clínico mediante la aparición de los síntomas característicos: estornudos, rinorrea y obstrucción nasal, un diagnóstico patogénico y un diagnóstico etiológico para identificar el alérgeno responsable de los síntomas.

Diagnóstico clínico:

1. Historia clínica: se tomará en cuenta la edad del paciente, el ambiente en que vive y/o trabaja el paciente, antecedentes personales y familiares, las comorbilidades, los posibles factores desencadenantes, más de un 50-60% de estos pacientes hay historia de asma y/o dermatitis atópica.

2. Sintomatología: Esta fase se caracteriza por estornudos, rinorrea de predominio acuosa y obstrucción nasal. La obstrucción nasal es de predominio bilateral que empeora con el decúbito. Los estornudos son frecuentes en salva, existiendo una relación entre la frecuencia de los estornudos y la cantidad de rinorrea.

Hay otros síntomas asociados tales como prurito nasal, ocular y menos frecuente palatino, alteraciones del olfato como anosmia o hiposmia, hipogeusia, cefaleas en un 25-30% de los casos, manifestaciones oculares como lagrimeo, fotofobia, quemosis, tos crónica o recurrente.

En el asma aparecen hasta 80% de RA y en los Riniticos coexiste en asma hasta en un 40%, por eso la guía ARIA contempla a la RA y el Asma diferentes componentes de una misma enfermedad, ósea trata el tracto respiratorio como un mismo órgano.

Los síntomas de la RA pueden variar según la estacionalidad corta, como pólenes de árboles y gramíneas, según la estacionalidad larga como polen de parietarias, la RA perenne: ácaros, animales domésticos. También varían según las condiciones ambientales y meteorológicas, los días lluviosos el aumento de la humedad disminuyen la polinización y en consecuencia los síntomas, mientras que en días ventosos se distribuye más el polen y la clínica aumentará.

También hay factores que pueden empeorar los síntomas como son el humo del tabaco, olores penetrantes, cambios de temperaturas, ambientes contaminados, aires acondicionados ^(1,13).

3-Exploración física: Se debe realizar una exploración otorrinolaringológica completa como otoscopia, faringoscopia, rinoscopia anterior, endoscopia nasal.

En la rinoscopia anterior debemos enfocarnos en los siguientes puntos: cornetes nasales, los cuales están hipertróficos, tabique nasal: que puede estar desviado y presentar al mismo tiempo una hipertrofia compensadora de uno de los cornetes, secreciones: generalmente acuosas, Mucosa nasal: que aparece con coloración lila o rosa pálida, Meatos : que se examinan mejor con las endoscopías en los cuales podemos objetivar pólipos, supuraciones, edema u otras anomalías que sugieren afectación sinusal.

Mediante la **Nasofibroscopia** rígida o flexible preferiblemente podemos hacer un examen más minucioso de los meatos y ostium sinusales, podemos evidenciar patología nasosinusal asociada a procesos inflamatorios. Se debe realizar con previo uso de sustancias anestésicas y vasoconstrictoras.

Hay manifestaciones características como la línea Dennie-Morgan, pliegue adicional del párpado inferior, respiración bucal, ojeras alérgicas, pliegue alérgico nasal horizontal, deformidad de la pirámide nasal, deficiencia de cartílagos laterales nasales superiores o inferiores.

Rinomanometría: esta ayuda a la medida del flujo y de las variaciones de presión que sufre la corriente al pasar por las fosas nasales. Está la Rinomanometría anterior que mide de manera rápida y simple la permeabilidad nasal en ambas fosas nasales de manera individual y la Rinomanometría posterior permiten la medida global de las resistencias de las fosas nasales.

Pruebas de imagen: no están indicadas de entrada, a menos que mediante endoscopia se sospeche de patología nasosinusal asociada u obstrucción severa de las fosas nasales. Esta se sospecha si encontramos en la exploración física signos de alteraciones del olfato, infecciones de repetición en fosas nasales, cefaleas y anomalías de meatos medios y en este caso usaríamos una tomografía de senos paranasales para objetivar estas alteraciones.

Diagnóstico patogénico: para el mismo realizaremos pruebas de eosinofilia en sangre periférica que no suele exceder el 20% en pacientes alérgicos y no es específico de atopia. La IgE total sérica se eleva en pacientes atópicos. La citología nasal en la que objetivaremos polimorfos nucleares eosinófilos cuando lo normal es encontrar polimorfos nucleares neutrófilos, aunque una infiltración en la mucosa nasal de polimorfos eosinófilos no es sinónimo de alergia.

Diagnóstico etiológico:

1. Test in vivo: Pruebas cutáneas y test de provocación nasal.

A) **Las pruebas cutáneas:** son el método diagnóstico más sensible en las RA crónicas, entre ellas tenemos el **PRICK-test**, es la que más frecuentemente se realiza y consiste en pinchar en la superficie epidérmica una gota del alérgeno principalmente neumoaerógenos y polínicos. La Intradermorreacción que en caso de duda como PRINCK test negativo y alta sospecha por Historia clínica sugerente inyectamos en la superficie de la epidermis el antígeno midiéndose los resultados en 10-20 minutos por la formación de pápulas. Ambos tests no permiten la detención cuantitativa de la respuesta del antígeno.

B) **Tests de provocación nasal:** se realiza cuando las demás pruebas tienen resultados confusos y permiten demostrar que un determinado alérgeno es el causante de los síntomas, y hacerla la prueba en el propio órgano.

2. Test in vitro: estos indican sensibilidad y no etiología, ósea permiten conocer alérgenos a los que el paciente es sensible. El más utilizado es el **RAST:** se usan en casos en que las pruebas cutáneas no

son suficientes, pero tiene el inconveniente de coste alto y que solo se puede investigar unos alérgenos específicos.

Diagnóstico diferencial

Se realiza con otras afecciones nasales que cursan con inflamación tales como poliposis nasal, tumores benignos y malignos, granulomas, fistulas de líquido cefalorraquídeo, cuerpos extraños nasales, desviación del septum nasal, hipertrofia adenoidea o turbinal, atresias de coana entre otras.

También hay que tener en cuenta otros tipos de RA como de rinitis eosinofílica no alérgica (NARES), rinitis por intolerancia química, rinitis infecciosas, rinitis hormonales, rinitis alimenticias, rinitis medicamentosas por uso prolongado de vasoconstrictores nasales, rinitis vasomotoras, rinitis en relación a hipertiroidismo o asociadas a enfermedades granulomatosas.

Tratamiento

1. Medidas higiénicas

Estas consisten en evitar la exposición alérgica, limpieza de las fosas nasales a diario con solución salina. Limpieza de las mucosidades con sonda de presión suave para no afectar los oídos y tejido sinusal.

2. Tratamientos médicos

A) Tratamientos locales:

1. **Corticoides:** Estos se aplican directamente en las fosas nasales y se prescribe de primera intención, normalmente asociada a antihistamínicos, el medicamento debe prolongarse unas cuantas semanas después de haber obtenido el efecto terapéutico adecuado debido a que puede haber recidivas en temporadas cortas de tratamiento, su efecto es rápido y puede comenzar a las horas de su aplicación, no tiene efecto sistémico y son seguros desde el punto de vista del desarrollo de la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, por las dosis bajas requeridas, con nula repercusión sistémica. Puede usarse de tratamiento preventivo antes de la época polínica en la RAE con buenos resultados ⁽⁵⁾.
2. **Antihistamínicos:** Se pueden utilizar los locales con parecido efecto terapéutico que los usados por vía sistémica y con menos efectos secundarios, tenemos como ejemplo la azelastina y la levocabastina.
3. **Anticolinérgicos:** Se usa con menos frecuencia y se circunscribe a la rinorrea acuosa o seromucosa.
4. **Inhibidores de la degranulación:** Su uso es más frecuente en niños y en gestantes por su perfil de seguridad, tenemos el cromoglicato sódico y su principal efecto está en la disminución del prurito nasal.
5. **Vasoconstrictores:** No se usan más de 5-7 días por el riesgo de rinitis medicamentosa, los más utilizados son los derivados imidazolinicos que estimulan los receptores alfa-2, tienen un poder descongestionante con efecto inmediato, pero con corta duración, tienen muy poco efecto en la rinorrea y el prurito.

B) Tratamientos generales:

1. **Corticoides:** Básicamente se usan si fallan los otros tratamientos y en ciclos cortos para evitar reagudizaciones.
2. **Antihistamínicos:** Actúan bloqueando los receptores H1 de la Histamina. Reducen el prurito, la rinorrea acuosa y los estornudos y casi nulos efectos sobre la obstrucción nasal, por eso se asocian a otros medicamentos en tratamientos de larga duración. Los antihistamínicos se dividen en **primera**

generación como la difenhindramina, hidroxicina, clorfeniramina y prometina. Estos además de unirse a los receptores H1, los hacen a receptores mucarínicos y otros. Atraviesan la barrera hematocefálica por su bajo peso molecular y alta lipofilia además de la falta de reconocimiento del fármaco a las bombas de reflujo que se encuentran en la superficie de las células endoteliales.

Los de **segunda generación** como la cetirizina, levocetirizina, loratadina, desloratadina, rupatadina, fexofenadina y ebastina, son altamente específicos para los receptores histamínicos, penetran muy poco la barrera hematocefálica por su alto peso molecular y su reconocimiento por las bombas de reflujo endotelial.

3. **Antileucotrienos:** Como ejemplo tenemos el Montelukast. Se usan como tratamiento complementario junto a los corticoides y antihistamínicos, su principal papel lo realizan como mediadores de la respuesta inflamatoria alérgica que se deriva del metabolismo del ácido araquidónico a través de la vía de la 5-lipooxigenasa mediante el bloqueo competitivo. Tiene un buen perfil de seguridad.

3. Tratamiento alternativo

Desensibilización: Es una forma de inmunoterapia específica. Es el único tratamiento que puede modificar la respuesta inmunitaria ante el alérgeno. Consiste en ir administrando cantidades graduales de una vacuna del alérgeno a fin de mejorar la respuesta clínica del individuo a posterior contacto con el alérgeno causal. Esta mejora la calidad de vida de los pacientes, así como las necesidades de medicamentos, principalmente en la rinoconjuntivitis alérgica. La inmunoterapia es más efectiva si se aplica en la fase precoz de la enfermedad, así evitamos efectos secundarios graves que pasan más frecuentemente en la RA. Normalmente se indica en pacientes con síntomas intensos y que necesitan un tratamiento más prolongado y en pacientes que le es imposible evitar el alérgeno.

4. Tratamiento según la Guía Aria

Este se escalona según la frecuencia de la intensidad y frecuencia de los síntomas.

- A) **Intermitente –leve:** Antihistamínicos orales o intranasales o descongestivos intranasales por menos de 10 días y sin repetirse más de dos veces al mes.
- B) **Intermitente moderada/grave:** antihistamínicos orales o intranasales, descongestivos y antihistamínicos orales o corticoides intranasales.
- C) **Persiste leve:** antihistamínicos orales o intranasales, o antihistamínicos orales y descongestivos, o corticoides intranasales. El paciente es evaluado al cabo de 15-30 días. Si hay mejora se puede continuar el tratamiento, pero reduciendo la dosis de corticoides intranasales. Si el paciente empeora o sigue con la misma sintomatología y estaba en tratamiento con antihistamínicos cambiar a corticoides intranasales.
- D) **Persistente moderada/grave:** de entrada, se aplican corticoides intranasales como primera línea de tratamiento. Si hay un nivel de obstrucción nasal importante se puede agregar pautas cortas o vasoconstrictores por menos de una semana. Se reevalúa en 15-30 días y si no hay mejoría se agrega un antihistamínico asociado o no a un descongestivo. Si ha mejorado bajar al escalón de tratamiento anterior. Este tratamiento debe mantenerse 3 meses ^(13,14).

Tratamiento sugerido en base a la clasificación

	Intermitente Moderada-Grave	Persistente Leve	Persistente Moderada-Grave
Intermitente Leve	Corticoesteroides tópico nasal		
	Cromona tópica		
	Antihistamínico H ₁ , no sedante, oral o tópico		
	Antagonistas del receptor cis-LT, por vía oral		
	Descongestionante tópico nasal (menos de 10 días) u oral		
	Evitar el contacto con alérgenos e irritantes		

5. Tratamiento quirúrgico

Cuando la dificultad respiratoria nasal no mejora con el tratamiento médico habitual y la calidad de vida del paciente está afectada, nos planteamos la realización de un tratamiento quirúrgico.

Los tratamientos quirúrgicos son **radiofrecuencia de los cornetes nasales inferiores** que nos ofrece mejor perfil de seguridad y menos complicaciones **y la Turbinoplastia reconstructiva con sección parcial de hueso y mucosa de cornetes** que es la más eficaz.

El objetivo de estos tratamientos invasivos es la reducción del tamaño del cornete inferior, en los casos en los que dicho cornete dificulte la respiración nasal en pacientes que no haya una respuesta satisfactoria con el tratamiento médico escalonado.

Cirugía de Radiofrecuencia de cornetes interiores:

Este procedimiento se puede realizar en el quirófano bajo sedación y anestesia tópica o en algunos casos con anestesia tópica y local, pero sin sedación. La duración es de 15-20 minutos.

Consiste en introducir la punta de un electrodo (aguja) a través de los orificios de la nariz, pinchando el espesor del cornete inferior en varios puntos, específicamente en la submucosa. Este terminal está conectado a un equipo de radiofrecuencia que transmite una energía al tejido del cornete para que este disminuya de volumen y así ganemos espacio para la entrada de aire por la nariz.

Es una intervención poco traumática y segura desde el punto de las complicaciones ya que se respeta la integridad de la mucosa nasal.

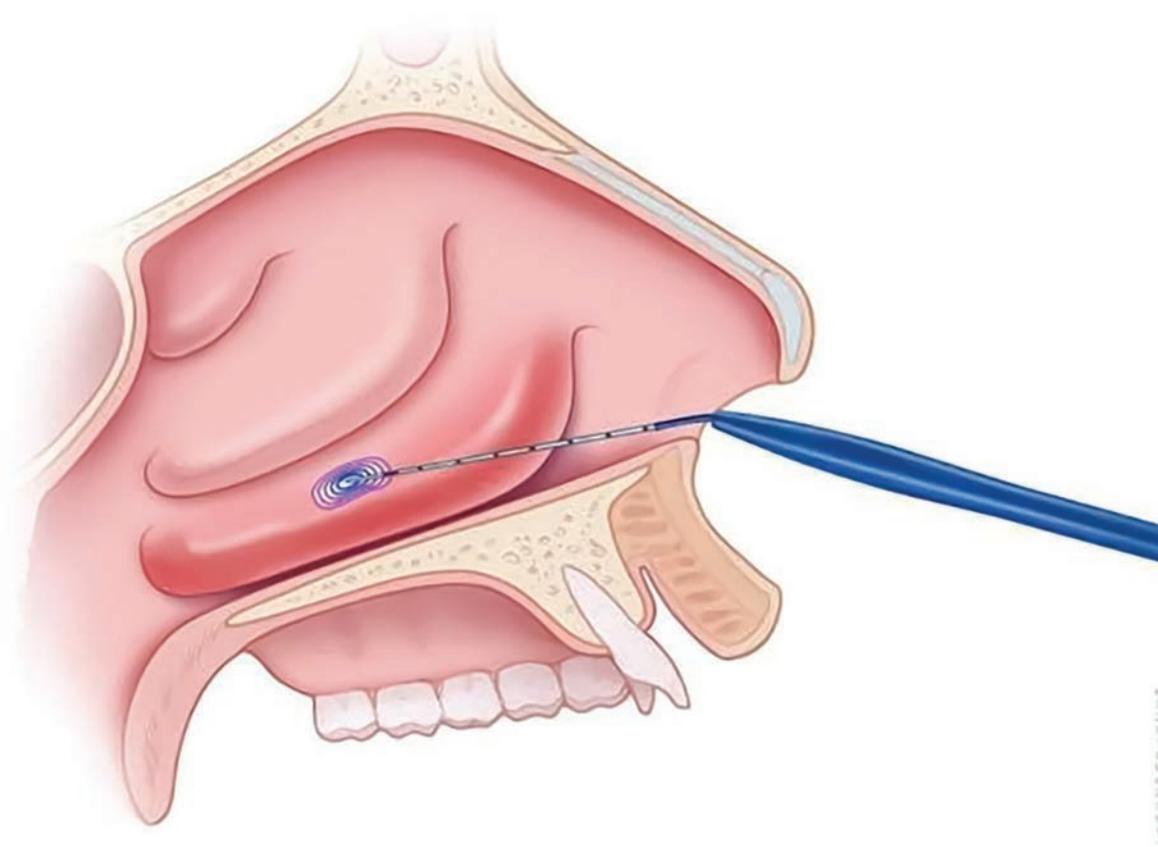
En el postoperatorio inmediato se puede producir una reacción inflamatoria en el cornete, lo que motiva una sensación de congestión nasal durante 5-10 días, después de los cuales se empiezan a notar los resultados de la cirugía.

Se trata de una intervención no dolorosa, que se realiza de forma ambulatoria. No precisa de taponamiento nasal tras su realización y sus complicaciones son muy poco frecuentes. ⁽¹⁵⁾

Turbinoplastia con sección parcial del hueso y la mucosa nasal:

Es el procedimiento más efectivo porque secciona parte del hueso turbinal y la mucosa de forma parcial. Precisa de anestesia general, taponamiento nasal y baja laboral de 5-7 días.

Las semanas posteriores estos dos procedimientos se deben realizar lavados nasales, con suero fisiológico o soluciones salinas hipertónicas. Tras la intervención de la Radiofrecuencia no precise taponamiento ni, baja laboral.



Tratamiento biológico:

Actualmente el principal fármaco es el Omalizumab, usado en el tratamiento de la RA estacional y perenne, tanto en niños como en adultos.

Es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante (rhuMab-E25), 95% humano (anticuerpo IgG 1 humano), y 5% de origen murino. Omalizumab produce una disminución dependiente de dosis de las concentraciones de IgE disminuyendo el número de receptores de los basófilos. Se ha demostrado que este anticuerpo es capaz de modificar la respuesta inflamatoria dependiente de IgE, constituyendo hoy en día una alternativa en el manejo de la RA.

Bibliografía

1. Ramo J, Khaltaev N, Cruz A.A, Denburg J, Fokkens W.J, Togias A, et al. Actualización de 2019 sobre la rinitis alérgica y su actualización impacto en el asma (ARIA) de 2019 (en colaboración con la Organización Mundial de la Salud, GA (2) LEN y AllerGen). *Alergia*. 2019; 63: 8-160
2. Asher M.I, Montefort S, Björkstén B, Lai C.K, Strachan D.P, Weiland S.K, et al. Tendencias mundiales del tiempo en la prevalencia de síntomas de asma, rinoconjuntivitis alérgica y eccema en la infancia: Isaac Fases Uno y Tres repiten encuestas transversales multiconjuntivas. *Lancet*. 2006; 368: 733-743
3. Katelaris C.H, Lee B.W, Potter P.C, Maspero J.F, Cingi C, Lopatin A, et al. Prevalencia y diversidad de rinitis alérgica en regiones del mundo más allá de Europa y América del Norte. *Clin Exp Allergy*. 2012; 42: 186-207
4. Rinitis perenne: un factor de riesgo independiente para el asma en sujetos nonatopic: resultados de la Encuesta de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea. *J Alergia Clín Immunol*. 1999; 104: 301-304
5. Taramarcaz P, Gibson P.G. Corticosteroides intranasales para el control del asma en personas con asma y rinitis coexistentes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; : CD003570
6. Zuberbier T, Lotvall J, Simoens S, Subramanian S.V, Iglesia M.K. Carga económica de una gestión inadecuada de las enfermedades alérgicas en la Unión Europea: una revisión del LEN GA (2). *Alergia*. 2014; 69: 1275-1279
7. Padjas A, Kehar R, Aleem S, Mejza F, Ramo J, Schunemann H.J, et al. Rigor metodológico e informes de pautas de práctica clínica en pacientes con rinitis alérgica: estudio QuGAR. *J Alergia Clín Immunol*. 2014; 133: 777-783.e4
8. Brozek J.L, Ramo J, Baena-Cagnani C.E, Bonini S, Canonica G.W, Casale T.B, et al. Rinitis alérgica y sus directrices de impacto en el asma (ARIA): revisión de 2010. *J Alergia Clín Immunol*. 2010; 126: 466-476
9. Seidman M.D, Gurgel R.K, Lin S.Y, Schwartz S.R, Baroody F.M, Bonner J.R, et al. Pauta de práctica clínica: rinitis alérgica. *Otolaryngol Cabeza Cuello Surg*. 2015; 152: S1-S43
10. van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Ramo J, Canonica G.W, Durham S.R, et al. Declaración de consenso sobre el tratamiento de la rinitis alérgica. Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica. *Alergia*. 2000; 55: 116-134
11. Ramo J, Schunemann H.J, Hellings P.W, Arnavielhe S, Bachert C, Bedbrook A, et al. Algoritmo de decisión clínica MACVIA en adolescentes y adultos con rinitis alérgica. *J Alergia Clín Immunol*. 2016; 138: 367-374.e2 *World Hosp Health Serv*. 2015; 51: 36-39
12. Ramo J, Schunemann H.J, Fonseca J, Samolinski B, Bachert C, Canonica G.W, et al. MACVIA-ARIA Sentinel Network para rinitis alérgica (MASK-rhinitis): la implementación de las directrices de nueva generación. *Alergia*. 2015; 70: 1372-1392
13. L. Sgambatti Celis, M. Jañes Moral, M. Gil Melcón, et al. Libro virtual sociedad Española de ORL 2013; 153:1-11
14. Jan L, Brozek, Jean Bousquet, Ioana Agache, Mihaela Zidarm, et al. Allergic Rhinitis and its impact of Asthma (ARIA) guide lines-2016 revision.
15. Temple RH, Timms MS. Blood loss reduction during laser turbinectomy. *Rhinology* [internet]. 2001 Dec [citada: 2 ene 2014]; 39(4):230-2.

Vivir sin límites

rupax[®] rupatadina
10 mg
vivir sin límites

Un paso adelante en el tratamiento de los procesos alérgicos

- Rápido inicio de acción - 15 minutos^{1,2,3,4}
- Alivio de la obstrucción nasal - 2 horas^{1,2,3,4}
- Mínima sedación⁵
- Puede administrarse con o sin alimentos⁶
- Ausencia de efectos cardiotóxicos y anticolínicos⁷
- Recomendado por las Guías ARIA y EAACI/GA2LEN/WAO/EDF



Posología:

Rinitis alérgica	1 comprimido	cada 24 hr
Urticaria	1 o 2 comprimidos	

REGISTRO SANITARIO NICARAGUA: Rupax[®] 10 mg comprimidos Reg. No. 0186290905. Referencias: 1. Mullol J et al. Rupatadine in allergic rhinitis and chronic urticaria Allergy 2008;63(Suppl187):5-28. 2. Stuber P et al. Effects of rupatadine vs placebo on allergen induced symptoms in patients exposed to aeroallergens in the Vienna Challenge Chamber. Ann Allergy Asthma Immunol 2006;96:37-44. 3. Gimenez-Arnau A et al. The use of a responder analysis to identify clinically meaningful differences on chronic urticaria patients following placebo controlled treatment with rupatadine 10 and 20 mg. J Eur Acad Dermatol Venerol 2009;23(9):1088-91. 4. Karpinen A et al. Rupatadine 10 mg in the treatment of immediate mosquito-bite allergy. J Eur Acad Dermatol Venerol 2012 Jul;26(7):919-22. 5. Gimenez-Arnau A et al. Rupatadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double blind, randomized, placebo controlled, multicentre study. Allergy 2007; 62(5):539-546. 6. Solans A et al. Influence of food on the oral bioavailability of rupatadine tablets in healthy volunteers: a single-dose, randomized, open - label, two way crossover study. Clin Therapeutics 2007; 29:900-908. 7. Barbanj MJ et al. Neuropsychobiology 2004; 50:311-21.

PARA USO EXCLUSIVO DEL PROFESIONAL. TODO MEDICAMENTO POSEE EFECTOS SECUNDARIOS. ESTE MEDICAMENTO REQUIERE RECETA MÉDICA.



GRUPO
MENARINI

www.menarini-ca.com

Rinosinusitis crónica y poliposis nasal. Manejo clínico y quirúrgico

Joaquim Mullo, Franklin Mariño, Irina Bobolea, Antonio Valero, Isam Alobid

Introducción

La rinosinusitis crónica (RSC) es una enfermedad con una prevalencia estimada entre el 5-12% en adultos. Es una patología que cursa con síntomas persistentes, y que afecta de forma importante la calidad de vida de los individuos, especialmente la presencia de *obstrucción nasal grave y la anosmia (REF)*. Recientemente, se ha publicado la última actualización del documento de posición EPOS 2020 (*European Position Paper on rhinoSinusitis and Nasal Polyps*), que integra una revisión completa, actualizada y basada en la evidencia, y que compila las recomendaciones principales en el manejo de la RSC, sin (RSC sin PN) y con (RSC con PN) pólipos nasales. La RSC con PN puede afectar al 2-5% de la población general. EPOS define la RSC como la inflamación nasal y de senos paranasales caracterizada por dos o más síntomas, uno de los cuales debe ser obstrucción o secreción nasal (rinorrea nasal anterior/posterior) ± dolor/presión facial ± reducción o pérdida del sentido del olfato y signos endoscópicos de pólipos nasales y/o secreción mucopurulenta principalmente del meato medio y/o edema/obstrucción de la mucosa principalmente en el meato medio y/o cambios radiológicos (TC) durante más de 12 semanas [3]. El perfil inmunológico de la RSC con PN se asocia clásicamente a una respuesta tipo 2 que resulta en la producción de citoquinas IL-4, IL-5 e IL-13, además de eosinofilia sanguínea y titular y un aumento de producción local de IgE. El diagnóstico de la RSC con PN se basa pues en el uso de la historia clínica (síntomas), la endoscopia nasal (pólipos nasales) y la tomografía computada (RSC). Otras herramientas diagnósticas pueden ser también de utilidad para estudiar la gravedad (escala visual analógica, SNOT-22), el control (EPOS), la pérdida del olfato (olfatometría) o el impacto en la calidad de vida (SNOT-22) [1,2,3].

Según las guías internacionales actualizadas recientemente, EPOS 2020 [1,2] y ICAR-Rinosinusitis 2021 [3], el tratamiento de la RSC con PN se realiza en tres fases: 1º) tratamiento médico apropiado (TMA); 2º) tratamiento quirúrgico, cuando no hay una óptima respuesta al tratamiento médico; y 3º) fármacos biológicos en pacientes graves y no controlados por el TMA y el tratamiento quirúrgico. Hasta hace muy poco las terapias biológicas solo estaban indicadas para pacientes con asma grave/eosinofílico, pero no para la RSC con PN. La irrupción del dupilumab (anti IL-4Rα) y el omalizumab (anti-IgE) y su aprobación por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en 2019 y 2020, respectivamente, ha cambiado radicalmente las opciones de tratamiento de la RSC con PN (inflamación tipo 2) y se espera que a estos les sigan pronto otros anticuerpos monoclonales como el mepolizumab (anti-IL-5), benralizumab (anti-IL-5Rα) y más adelante el tezepelumab (anti-TSLP). Queda todavía por estudiar su uso combinado con la cirugía y las respectivas indicaciones dependen de los criterios de las Agencias de Medicamentos en cada país.

Tratamiento Médico Apropiado (TMA)

Constituye la terapia de base de la RSC con PN, en cualquier nivel de gravedad, tanto antes como después de la cirugía nasosinusal y asociado al tratamiento con biológicos.

1. Tratamiento farmacológico de primera línea.

- **Corticoides.** Tienen una relación eficacia/seguridad óptima y demostrada para el tratamiento de la RSC con PN (evidencia de metaanálisis, 1a) [1-4]. Reducen el tamaño de los pólipos nasales, mejoran los síntomas y la calidad de vida de los pacientes. Pueden administrarse en spray, gotas (especialmente

eficaces en casos graves), implantes posquirúrgicos e incluso en soluciones de lavado nasal. También es el tratamiento de base de la RSC sin pólipos nasales (RSC sin PN). La administración de ciclos cortos de corticoides por vía oral (0,5-1 mg/Kg, de 1 a 4 semanas) ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la RSC con PN como tratamiento de rescate (polipectomía médica) en situaciones de exacerbación o falta de control (evidencia de metaanálisis, 1a) ^[1-3]. Su uso a dosis más bajas pro prolongado puede ser necesario en situaciones de falta de control, pero está limitado por sus efectos adversos, debiéndose acompañar siempre del tratamiento continuo con corticoides intranasales.

- **Lavados nasales con suero salino.** Puede emplearse la solución isotónica o hipertónica pero siempre con gran volumen (≥ 150 ml/lavado). Mejoran los síntomas y la calidad de vida de los pacientes con RSC con PN y prácticamente no tienen efectos adversos (evidencia de metaanálisis, 1a) ^[1-3,5].

2. Tratamiento farmacológico de segunda línea.

Constituido por un grupo de tratamientos que han validado su eficacia en estudios aleatorizados (evidencia 1b) pero que se recomiendan solo en situaciones específicas de la RSC con PN ^[1-3].

- **Antihistamínicos de segunda generación.** Indicados cuando existe una rinitis alérgica concomitante y clínicamente relevante.
- **Descongestionantes nasales.** Indicados cuando existe un bloqueo nasal y en exacerbaciones para facilitar la distribución de los corticoides intranasales. La administración intranasal se recomienda en períodos inferiores a una semana.
- **Capsaicina nasal.** Indicados en casos de hiperreactividad nasal grave.
- **Tratamiento con Aspirina después de Desensibilización (ATAD).** Este tratamiento, preferentemente por vía oral y a dosis altas (600 mg diarios), se recomienda únicamente en centros con experiencia y representa una opción añadida en pacientes con Enfermedad Respiratoria Exacerbada por aspirina/AINEs (EREA) ^[1-3,6]. La dieta baja en salicilatos puede ser también de ayuda en pacientes con EREA.

3. Tratamiento farmacológico no recomendado

Constituido por un conjunto de tratamientos con evidencia limitada, con estudios a favor y en contra o con pocos pacientes y que pueden ser eficaces en determinadas situaciones y en pacientes concretos.

- **Antileucotrienos.** Montelukast ha demostrado una moderada eficacia en la mejoría de los síntomas y la calidad de vida, signos en la endoscopia nasal y de imagen (TC nasosinusal) ^[1-3,7]. Tras la cirugía, no han demostrado una eficacia añadida a la de los corticoides intranasales ^[8].
- **Antibióticos.** El tratamiento con antibióticos orales (eritromicina durante ≥ 3 meses o doxiciclina durante 21 días) ha demostrado una eficacia leve pero significativa en el tratamiento de la RSC con PN ^[1-3,9]. Los macrólidos en dosis bajas y tratamiento prolongado (≥ 3 meses) suelen ser más eficaces en la RSC sin PN. No se recomienda el uso de los antibióticos tópicos intranasales.
- **Otros.** Tampoco se recomienda el uso de los agentes mucoactivos, lisados bacterianos, filgastrim, coloi-de de plata nasal, furosemida nasal, fitoterapia o fototerapia.

4. Tratamiento farmacológico contraindicado

Son un grupo de tratamientos con estudios fiables pero negativos (1b-) y sin eficacia demostrada o incluso con efectos adversos remarcables. Este grupo incluye a los antifúngicos orales o tópicos nasales, probióticos, acupuntura, medicina tradicional china o inhibidores de la bomba de protones.

Tratamiento quirúrgico

Existe un consenso global en que la cirugía endoscópica nasosinusal está indicada en los pacientes que no responden al TMA. Aunque la evidencia científica no es alta, numerosas series demuestran la eficacia de la cirugía en la RSC con PN, aunque no con superioridad frente al tratamiento médico ^[1-3,10-11]. Sin embargo, existe discusión sobre lo que se considera TMA (fármacos, vía de administración y duración), la importancia de la adherencia al tratamiento y como definir la refractariedad. La cirugía endoscópica nasosinusal (CENS) puede ser limitada (exéresis simple de los pólipos nasales o polipectomía) o extensa/muy extensa (radical y con apertura y limpieza de todos los senos paranasales).

Con el objetivo de definir indicaciones para la cirugía basadas en evidencias se realizó un estudio Delphi multidisciplinar e internacional donde se acordaron como criterios de indicación de cirugía de la RSC con PN una puntuación de TC de senos paranasales de Lund-McKay ≥ 1 en pacientes que hayan recibido al menos 8 semanas de corticoides intranasales y una pauta corta de corticoides sistémicos con una puntuación total de la encuesta de calidad de vida SNOT-22 ≥ 20 ^[12]. No obstante, muchos investigadores han puesto en duda la significancia clínica de estos criterios por ser demasiado amplios y poco exigentes.

Con respecto a la radicalidad de la cirugía endoscópica nasal, algunos estudios abogan por realizar una cirugía amplia (*full house*) que incluye una esfenoidotomía completa y una sinusotomía frontal tipo Draf IIA en lugar de intervenir solo los senos afectados, ya que se ha descrito menor necesidad de cirugías de revisión y mayor mejoría de síntomas nasales en los pacientes con cirugías más extensas ^[13-14]. Incluso se ha sugerido realizar sinusotomías frontales tipo Draf III y resección completa de la mucosa sinusal (*reboot surgery*) para los casos de RSC con PN recalcitrantes ya que parece reducir las tasas de recidiva de pólipos nasales ^[15-16].

Recientemente, se ha descrito la utilidad de la mucoplastia endonasal en pacientes con RSC con PN, colocando un injerto de mucosa extraído del suelo de la fosa nasal en el techo etmoidal desnudo tras una etmoido-esfenoidotomía completa, apreciando una mejoría en la cicatrización local y menor edema ^[17], así como una mejoría significativa en los síntomas y la calidad de vida en comparación a los pacientes a los que no se les realizó la mucoplastia ^[18].

Existe cada vez más evidencia científica de que demorar la indicación de cirugía va en detrimento de la mejoría postoperatoria de la calidad de vida y los síntomas ^[19-20]. A pesar de que las cirugías más radicales han demostrado demorar las recidivas y disminuir la necesidad de reintervención en casos de RSC con PN recalcitrante, no está claro qué papel juegan estas técnicas en la cirugía primaria. La cirugía y el tratamiento con biológicos podrían ser complementarios, pero se necesitan más estudios para recomendar su correcto uso.

Gravedad y control

La gravedad de la RSC con PN viene definida por el impacto de la enfermedad sobre la intensidad de los síntomas y la afectación de la calidad de vida. Hay dos instrumentos para categorizar la gravedad en tres niveles (leves, moderados y graves), la escala visual analógica (EVA, 0-10 cm) ^[21] y el cuestionario de calidad de vida SNOT 22 (0-110) ^[22].

Por otra parte, el control se evalúa en relación con unos determinados criterios de mejoría tras el tratamiento médico o quirúrgico. Según el consenso EPOS 2020 (Tabla 1) la evaluación control de la RSC con PN se realiza en el marco del último mes y se analizan 7 criterios que definen sus 3 niveles de control (controlada, parcialmente controlada o no controlada): congestión/obstrucción/bloqueo nasal, rinorrea anterior/drenaje posnasal, presión/dolor facial, sentido del olfato, alteración del sueño o fatiga, estado de la mucosa nasal por endoscopia nasal y uso de tratamiento de rescate ^[1-3].

Tabla 1. Control de la rinosinusitis crónica con pólipos nasales en el último mes según el consenso EPOS 2020 [Ref. 1 y 2].

	Controlada (todos los siguientes)	Control parcial (al menos 1)	No controlada (3 ó mas)
Bloqueo nasal ¹	Ausente/no molesto ²	Presente casi a diario ³	Presente casi a diario ³
Rinorrea / drenaje posnasal ¹	Escasa y mucosa ²	Mucopurulenta casi a diario ³	Mucopurulenta casi a diario ³
Presión / dolor facial ¹	Ausente/no molesta ²	Presente casi a diario ³	Presente casi a diario ³
Olfato ¹	Normal/poco alterado ²	Alterado ³	Alterado ³
Alteraciones de sueño o fatiga ¹	Ausente ²	Presente ³	Presente ³
Endoscopia Nasal (si está disponible)	Mucosa sana o casi sana	Mucosa patológica ⁴	Mucosa patológica ⁴
Tratamiento de rescate (últimos 6 meses)	No necesario	Necesita 1 ciclo de medicación de rescate	Síntomas persisten a pesar de medicación de rescate

¹ **síntomas de RSC**; ² para investigación (EVA ≤5 cm); ³ para investigación (EVA >5 cm);

⁴ **pólipos nasales, secreción** mucopurulenta o mucosa inflamada.

EVA, Escala Visual Analógica (0-10 cm).

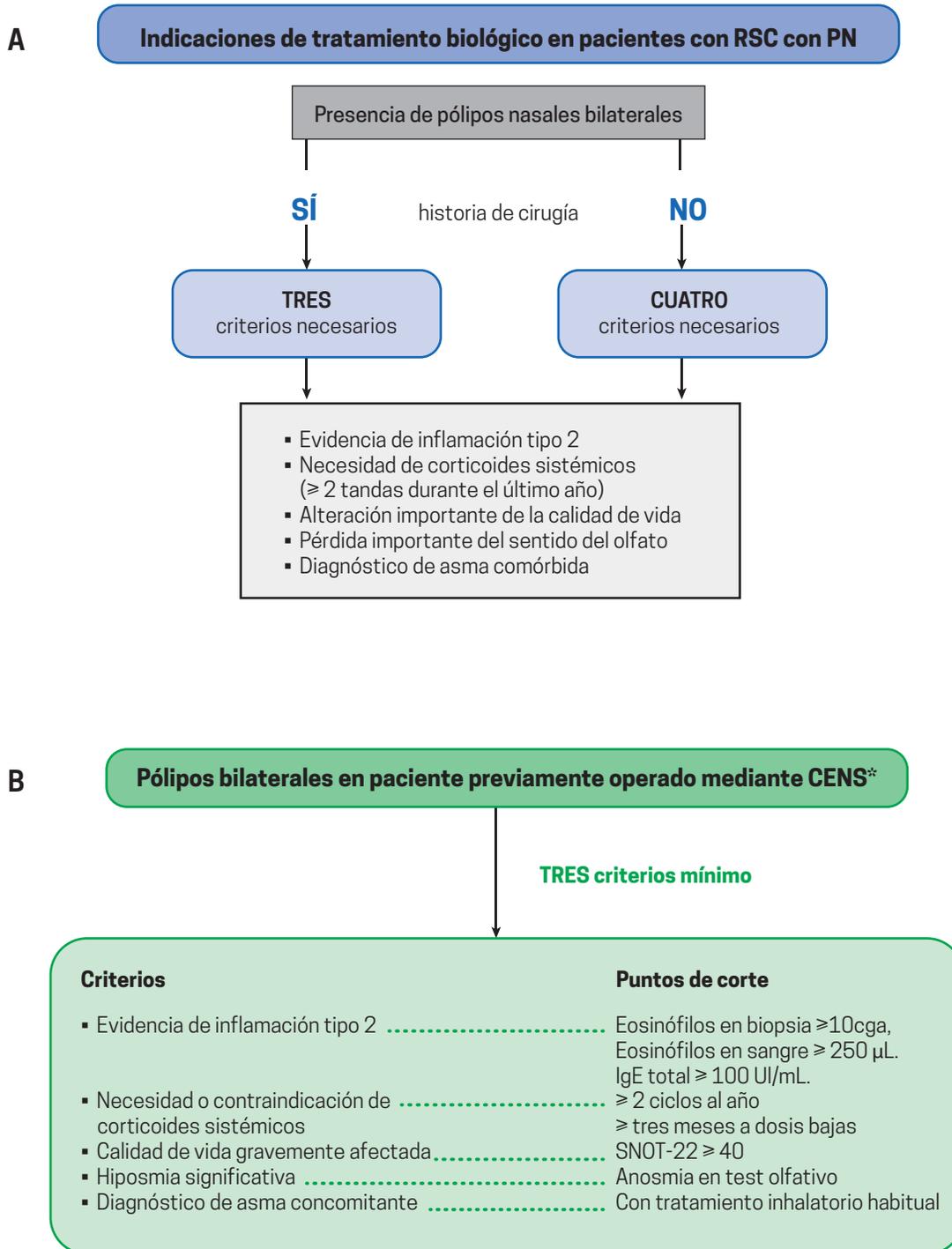
Tratamiento biológico

El tratamiento con fármacos biológicos dependerá primero de su aprobación por las autoridades sanitarias internacionales (FDA, EMA) y después por la adopción de criterios específicos (después de al menos una cirugía nasosinusal o tanto antes como después de la cirugía) determinados por las autoridades sanitarias en los diferentes países. Otro aspecto importante será su indicación dependiendo de la enfermedad respiratoria más grave, asma bronquial o RSC con PN, lo cual hace necesaria la creación de grupos de trabajo clínico multidisciplinar [23-25]. Finalmente, la evaluación coste-beneficio frente al TMA pero sobre todo la cirugía endoscópica nasosinusal será muy posiblemente un aspecto importante en la toma de decisiones para su correcta indicación [26-27].

1. Criterios de indicación

En el marco del grupo de consenso EUFOREA (*European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases*) se publicó en 2019 [28] un posicionamiento sobre el uso biológicos en el tratamiento de la RSC con PN, con criterios para su indicación tanto sin (4 criterios necesarios) como con (solo 3 criterios) CENS previa (Figura 1A). En el reciente consenso EPOS 2020 [1-2] se han postulado algunas modificaciones añadiendo puntos de corte en estos criterios de indicación (Figura 1B). EPOS 2020 establece que los biológicos deben darse prioritariamente en pacientes con RSC con PN sometidos al menos a una CENS o en los no aptos para la cirugía y que presenten al menos tres de los 5 criterios de indicación: 1) evidencia de enfermedad tipo 2 (eosinófilos tisulares ≥10 células/campo, eosinófilos en sangre ≥ 250 células/μl o IgE total ≥100 UI/mL); 2) ≥ 2 ciclos de corticoides sistémicos en el último año o uso continuo de corticoides sistémicos (>3 meses a dosis bajas diarias) o contraindicación a los corticoides sistémicos; 3) calidad de vida significativamente deteriorada (SNOT-22 ≥40); 4) anosmia por prueba de olfato; y 5) diagnóstico de asma concomitante que requiera la toma regular de corticoides inhalados.

Figura 1. Criterios de indicación de la rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSC con PN) al tratamiento con fármacos biológicos.



*Excluyendo circunstancias especiales (contraindicación de cirugía)

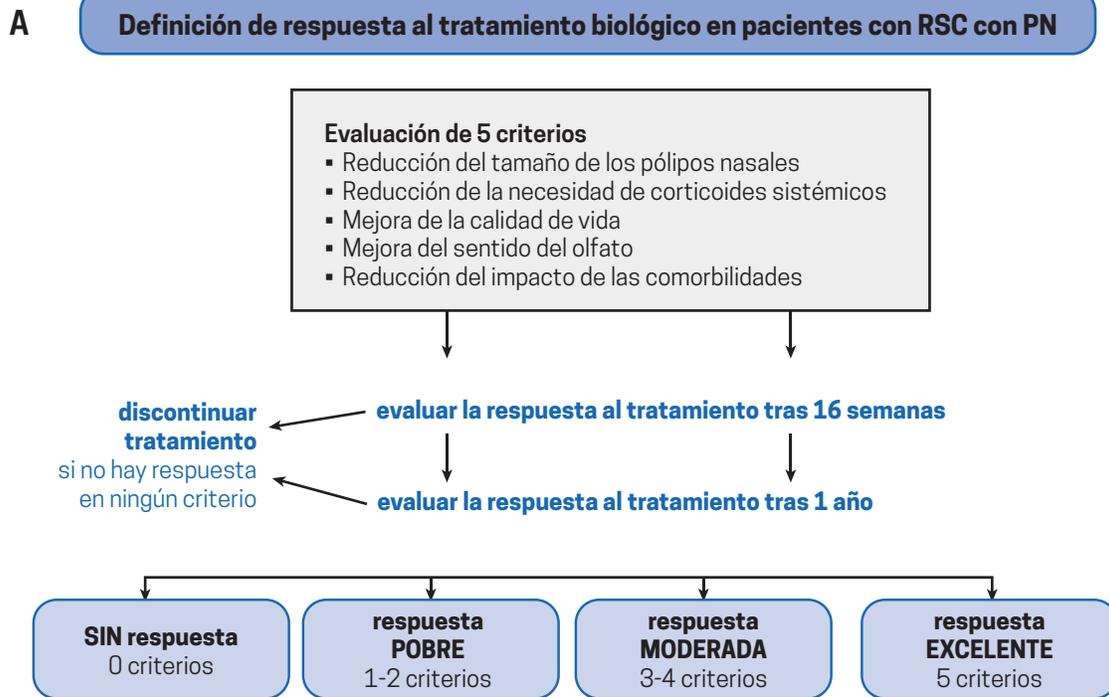
Adaptado de: A) consenso EUFOREA [Ref. 28], o B) consenso EPOS 2020 [Ref. 1 y 2]. Abreviaciones: CENS, cirugía endoscópica nasosinusal; cga, campo de gran aumento; SNOT-22, cuestionario específico de calidad de vida para rinosinusitis (sinonasal outcome test 22 items).

2. Criterios de respuesta

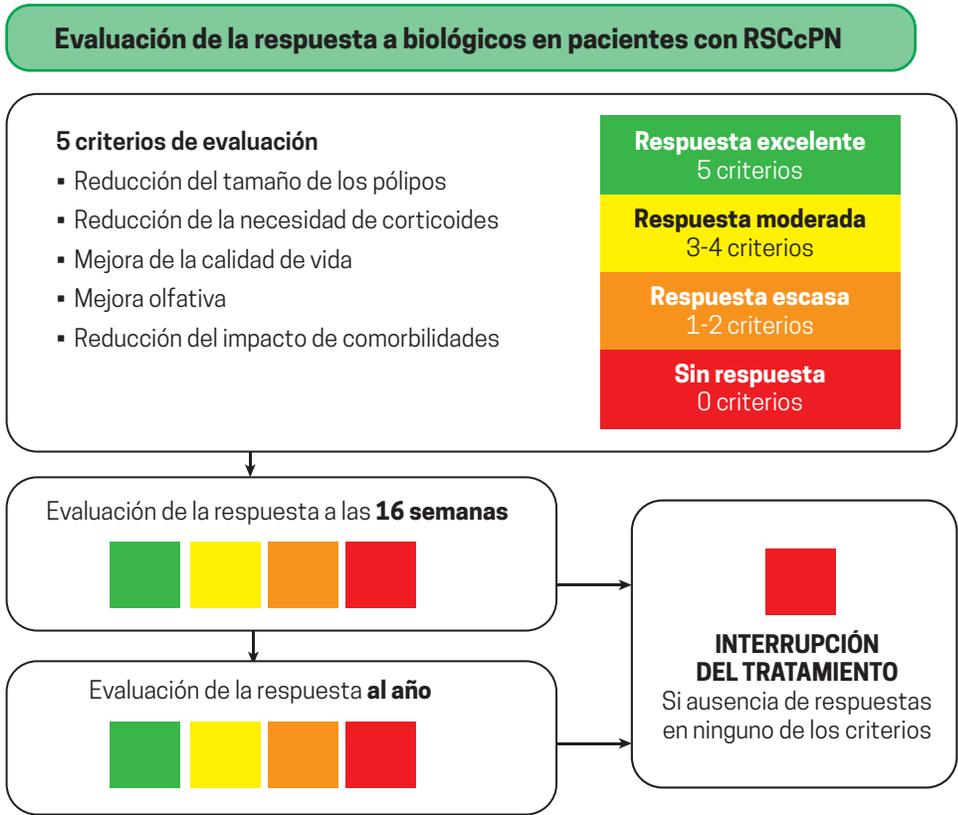
El grupo de trabajo de EUFOREA ^[28] estableció 5 criterios, ratificados posteriormente por EPOS 2020 [1-2] para la valoración de la respuesta al tratamiento con fármacos biológicos en pacientes con RSC con PN (Figuras 2 A y B). Estos criterios están basados sobretodo en la mejoría de la mayoría de los criterios de indicación del tratamiento con fármacos biológicos en RSC con PN: 1) reducción del tamaño de los pólipos nasales (≥ 1 punto); 2) reducción de la necesidad de uso de corticoides sistémicos (≥ 1 tanda al año); 3) mejora en la calidad de vida ($\geq 8,9$ puntos del SNOT-22); 4) mejora en el sentido del olfato (mejora de la anosmia); y 5) reducción del impacto en el asma (mejora de su control o gravedad o reducción del consumo de fármacos).

Para valorar la respuesta inicial, debe realizarse una primera evaluación a las 16 semanas (4 meses) del inicio del tratamiento con fármacos biológicos, con posible modificación futura de esta evaluación a los 6 meses. La segunda evaluación debe realizarse al año de iniciar el tratamiento. Si en alguno de estos dos puntos de evaluación el paciente no presenta mejora en ninguno de los criterios de respuesta deberá interrumpirse el tratamiento con biológicos.

Figura 2. Criterios de evaluación de la respuesta de la rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSC con PN) al tratamiento con fármacos biológicos.



B



Adaptado de: A) consenso EUFOREA [Ref. 28], o B) consenso EPOS 2020 [Ref. 1 y 2].

3. Biológicos con evidencia en el tratamiento de la RSC con PN (Tabla 2)

Tabla 2. Biológicos en el tratamiento de la rinosinusitis crónica con pólipos nasales.

	Estudio	Población	Tratamiento	Variables	Resultados
anti - IgE	Gevaert 2020 [35] ECADC	POLYP 1: 138 p con RSCcPN POLYP 2: 127 pcs con RSCcPN	- Omalizumab cada 2 o 4 sem durante 24 sem SC, dosis según niveles de IgE sérica y peso (n=134) - Placebo (n=131)	- TPN (EN) - congestión nasal - SNOT-22 - UPSIT - síntomas nasales - AQLQ - reducción CENS - efectos secundarios	- Mejoría en TPN y congestión nasal - Mejoría en SNOT-22, UPSIT, hiposmia, rinorrea anterior y posterior - Mejoría en AQLQ - Reducción en número de CENS - Sin diferencia en efectos secundarios
	Gevaert 2013 [34] ECADC	24 p con RSCcPN	- Omalizumab cada 2 o 4 sem durante 16 sem SC, dosis según niveles de IgE sérica y peso (n=16) - Placebo (n=8)	- RSOM-31, AQLQ, SF-36 - puntuación de síntomas - TPN (EN) - LMK (TC) - Espirometría - Biomarcado-res (nasales, sanguíneos) - Efectos secundarios	- Mejoría en AQLQ, sumario físico SF-36, algún dominio RSOM-31 - Mejoría en síntomas: congestión nasal, rinorrea anterior, hiposmia, sibilancias y disnea - Disminución TP y LMK - Reducción IgE total y PCE sólo en nariz - Aumento resfriado común, un caso linfoma linfoblástico

Estudio	Población	Tratamiento	Variables	Resultados
Pinto 2010 [33] ECADC	14 p con RSC (12 con y 2 sin pólipos nasales)	- Omalizumab SC, dosis según niveles de IgE sérica y peso (n=7) - Placebo (n=7)	- SNOT-20 - SF-36 - síntomas nasales - UPSIT - TC - TPN - PFIN - medicación de rescate	- Sin mejoría en SNOT-20 ó SF-36 - Reducción de ciclos de corticoides y antibióticos - Sin eventos adversos ni efectos secundarios
anti-IL-5 i-IL-5	Bachert 2017 [37] ECADC	105 p con RSCcPN - Mepolizumab 750 mg EV cada 4 sem, por 6 meses (n=54) - Placebo (n=53)	- Indicación CENS - EVA-RSC - TPN (EN) - Síntomas nasales - UPSIT - SNOT-22, EQ-5D - PFIN - Eosinófilos - FEV ₁ /CVF	- Reducción CENS - Mejoría en síntomas nasales (olfato), TPN, SNOT-22, PFIN y EVA-RSC - Disminución de Eos. - No diferencia significativa en UPSIT, EQ-5Q o función pulmonar
	Gavaert 2011 [36] ECADC	30 p con RSCcPN grave o recurrente - Mepolizumab 750 mg EV cada 4 sem 2 dosis (n=20) - Placebo (n=10)	- TPN (EN) - TC (mejor, peor, sin cambios) - PFIN - Puntuación de síntomas - Biomarcado-res: eosinófilos, PCE, IL-5R α , IL5, IgE	- Sin cambios en síntomas nasales - Mejoría en TPN y PFIN - Reducción en sangre: Eos, PCE y IL-5R α - No reducción nasal en: PCE, IL5, IgE
	Gavaert 2006 [38] ECADC	24 p con RSCcPN - Reslizumab 3 mg/kg EV 1 dosis (n=8) - Reslizumab 1 mg/kg EV 1 dosis (n=8) - Placebo (n=8)	- TPN (EN) - Síntomas nasales - PFIN - Eosinófilos, PCE, eotaxina, IL-5	- Ausencia de mejoría en PFIN o síntomas nasales - Disminución TPN (EN) sólo para 1 mg/kg - Disminución significativa en Eos, PCE y IL-5R α
anti-IL-4 /IL-13	Bachert 2019 [42] ECADC	SINUS 24: 276 p con RSCcPN SINUS 52: 448 p con RSCcPN - Dupilumab 300 mg SC cada 2 sem (n=143) - Placebo (n=133) SINUS 52: - Dupilumab 300 mg SC cada 2 sem por 52 sem (n=150) - Dupilumab 300 mg SC cada 2 sem por 24 sem + 300 mg SC cada 4 sem por 28 sem (n=145) - Placebo (n=133)	- TPN (EN) - Congestión nasal - Pérdida olfato - SNOT-22 - EVA-RSC - UPSIT - LMK (TC) - ACQ5 - FEV ₁ - Tandas corticoides - Necesidad CENS - Biomarcado-res sangre - Biomarcado-res nasales	Mejoría en ambos estudios (semanas 24 y 52): - TPN (EN) - Congestión nasal - Pérdida olfato (muy significativa) - SNOT-22 - EVA-RSC - UPSIT (proporción de anósmicos) - LMK (TC) - ACQ5 - FEV ₁ - Reducción sanguínea: IgE total, TARC, eotaxina 3, perioxina, (NO eosinófilos) - Reducción nasal: ECP, IgE total, eotaxina 3, IL-5
	Bachert 2016 [41] ECADC	60 p con RSCcPN - Dupilumab 600 mg SC inicial + 300 mg SC cada sem por 15 sem (n=143) - Placebo (n=133)	- TPN (EN) - Congestión nasal - Pérdida olfato (muy significativa) - SNOT-22 - EVA-RSC - UPSIT - LMK (TC) - ACQ6, FEV ₁ - Biomarcado-res sangre: Eos, IgE total, eotaxina 3, TARC	Mejoría significativa: - TPN (EN) - Congestión nasal - Pérdida olfato (muy significativa) - SNOT-22 - EVA-RSC - UPSIT (proporción anósmicos) - LMK (TC) - ACQ6, FEV ₁ - Reducción sangre: IgE total, eotaxina 3, TARC - No reducción sangre: eosinófilos

ACQ, cuestionario de control para asma; AQLQ, cuestionario de calidad de vida para asma; CENS, cirugía endoscópica nasosinusal; CVF, Capacidad Vital Forzada; ECADC, Ensayo Clínico Aleatorizado Doble Ciego; Eos, eosinófilos; EQ-5D, cuestionario genérico de calidad de vida (*EuroQoL 5 domains*); EV, vía endovenosa; EVA-RSC, Escala Visual Analógica de la gravedad de RinoSinusitis Crónica; FEV₁, Volumen espirado forzado en 1 segundo; LMK (TC), puntuación de Lund & MacKay por Tomografía Computada; pcs, paciente; PCE, proteína catiónica eosinofílica; p, pacientes; PFIN, pico flujo inspiratorio nasal; RSCcPN, rinosinusitis crónica con pólipos nasales; RSOM-31, cuestionario de calidad de vida para rinosinusitis; SC, vía subcutánea; sem, semanas; SF-26, cuestionario genérico de calidad de vida (*Short-Form 36 items*); SNOT, cuestionario de calidad de vida para rinosinusitis (*sinonasal outcome test*); TC, Tomografía computarizada; TPN (EN), puntuación del Tamaño de los Pólipos Nasales por Endoscopia Nasal; UPSIT, test de olfato (Universidad de Pensilvania).

▪ Anticuerpos anti - IgE (omalizumab).

La IgE se ha descrito como un mediador importante en la fisiopatología de la RSC con PN [29], al generar la activación continua de los mastocitos [30], razón por la cual se ha propuesto como una terapia biológica prometedorra en el tratamiento de la RSC con PN. Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que se une selectivamente a la IgE libre y disminuye la expresión de los receptores de IgE en los mastocitos, basófilos y células detriticas interfiriendo en su activación [31]. Hay una amplia experiencia en la utilización de Omalizumab en el tratamiento de asma alérgica grave de difícil control con un adecuado perfil de seguridad y con bajo riesgo de anafilaxia [32].

Existen 3 ensayos clínicos aleatorizados de fase II en los que se evalúa el uso de omalizumab en pacientes con RSC con PN [33-35]. Los pacientes incluidos en los 2 primeros estudios tenían un nivel de IgE entre 20-700 kU/ml y recibieron omalizumab (0,016 mg/kg por IU/ml de IgE **sérica total; dosis máxima de 375 mg) o placebo en administración subcutánea. Ambos estudios contaban con un número reducido de pacientes (14 y 24, respectivamente).**

El estudio de Pinto et al. [33] incluyó pacientes con fenotipos diferentes, con y sin pólipos nasales, demostrándose un menor uso de corticoides y antibióticos en el grupo con omalizumab. No obstante, no se observó mejoría significativa en el sentido del olfato (UPSIT), puntuación endoscópica de tamaño de pólipos nasales (TPN), hallazgos radiológicos, eosinófilos en lavado nasal o flujo máximo inspiratorio nasal.

El estudio de Gevaert et al. [34] demostró mejoría en el sumario físico del SF-36 y en el cuestionario de calidad de vida del asma (AQLQ), en la puntuación de los síntomas nasales (obstrucción nasal, rinorrea anterior, pérdida del olfato) y bronquiales (sibilancias, disnea, tos) así como en la puntuación TPN y LMK (ocupación sinusal por TC, puntuación de Lund-MacKay) en el grupo de pacientes que recibió Omalizumab. La mejoría clínica y radiológica fue independiente de los niveles de IgE **sérica.**

Recientemente se han publicado 2 estudios de fase 3, POLYP 1 y POLYP 2, [35] sobre el tratamiento con Omalizumab en pacientes con RSC con PN grave. La inclusión fue aleatoria (1:1) para recibir omalizumab (dosis según peso y niveles de IgE **sérica) o placebo, en administración subcutánea, durante 24 semanas. En el grupo con Omalizumab se observó una mejoría significativa en los síntomas nasales (obstrucción nasal, pérdida del olfato, rinorrea anterior y posterior), puntuación endoscópica de TPN, calidad de vida de la RSC con PN (SNOT-22) y del asma (AQLQ) así como una reducción de la necesidad de cirugía nasosinusal.**

▪ Anticuerpos anti - IL-5 (Mepolizumab, Benralizumab, Reslizumab).

Teniendo en cuenta que la IL-5 es esencial en la diferenciación final y supervivencia de los eosinófilos, y que existe en altas concentraciones en el tejido polipoideo, se ha considerado como una posible diana terapéutica en pacientes con asma no alérgico y RSC con PN. En la literatura se han publicado los resultados de Mepolizumab y Reslizumab, inhibidores de la IL-5 libre, para el tratamiento de la RSC con PN. No se ha publicado todavía ningún estudio sobre Benralizumab, un inhibidor de la subunidad alfa del receptor de IL-5, en RSC con PN, aunque actualmente está en fase de finalización un estudio de fase 3. Hay publicados dos ensayos clínicos aleatorizados para Mepolizumab [36-37] y uno para Reslizumab [38].

En 2006, Gevaert et al. [38] publicaron un ensayo clínico en pacientes con RSC con PN para evaluar la farmacocinética y seguridad de dos dosis de Reslizumab (1-3 mg/Kg), en administración endovenosa única, en el tratamiento de dicha patología. En este estudio no se observaron diferencias significativas en las variables de eficacia (TPN y secreción nasal de IL-5) a las 4 semanas. Este fármaco no está siendo investigado actualmente en pacientes con RSC con PN.

En 2011, Gevaert et al. ^[36] demostraron que pacientes con RSC con PN tratados con Mepolizumab (750 mg cada 4 semanas, administración endovenosa) durante 16 semanas, presentaban una reducción significativa del TPN y la ocupación sinusal y de biomarcadores inflamatorios (eosinófilos, proteína catiónica eosinofílica (PCE) y subunidad alfa del receptor de IL-5) en sangre respecto al grupo placebo.

Un estudio posterior de Bachert et al. ^[37] demostró que tras el tratamiento con Mepolizumab (750 mg, EV, cada 4 semanas) la mayoría de los pacientes con RSC con PN presentaban una reducción del TPN y de la necesidad de cirugía nasosinusal en un 30%. También se observó mejoría significativa en los síntomas nasales (obstrucción nasal, rinorrea anterior y posterior, pérdida de olfato), gravedad de la enfermedad (EVA), calidad de vida (SNOT-22). Adicionalmente mejoraron en la función nasal (pico de flujo inspiratorio nasal) pero no en la pulmonar (pacientes asmáticos).

En cuanto a la seguridad, EPOS 2020 realizó un metaanálisis de los efectos adversos de los anticuerpos monoclonales anti IL-5 sin encontrar diferencias significativas cuando se comparan contra placebo ^[1]. Por otro lado, existe una experiencia amplia en el uso de los anticuerpos monoclonales anti IL-5 para el tratamiento de otras enfermedades con un patrón inflamatorio tipo 2 (asma, dermatitis atópica) donde han demostrado tener un perfil de seguridad favorable ^[39].

▪ Anticuerpos anti - IL-4 / IL-13

IL-4 e IL-13 son potentes mediadores de respuesta tipo 2, que comparten un mismo receptor (IL-4R α) y buena parte de la cascada de señalización implicada en la síntesis de la IgE, la activación eosinofílica, la secreción mucosa y la remodelación del epitelio respiratorio. IL-4 es un importante factor promotor de la respuesta tipo 2, participando en la diferenciación celular de los linfocitos T a Th2, así como un inductor de la producción de citocinas IL-5, IL-9, TARC y eotaxina. IL-4 e IL-13 son responsables de la maduración de las células B para producción de inmunoglobulinas ^[40]. Dupilumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano de administración subcutánea que actúa contra la subunidad del receptor IL-4R α , inhibiendo de esta forma la actividad tanto de IL-4 como de IL-13. Aunque existen otros anticuerpos monoclonales como el Tralokinumab o el Lebrikizumab (anti IL-13), Dupilumab es el único biológico de este tipo con el que se han realizado estudios aleatorizados y controlados de fase 2 ^[41] y fase 3 ^[42] para el tratamiento específico de pacientes con RSC con PN grave y resistente al tratamiento crónico con corticoides intranasales.

En 2016, Bachert et al. ^[41] publican el estudio de fase 2 doble ciego aleatorizado con grupos paralelos en pacientes con RSC con PN resistentes al tratamiento con mometasona intranasal. En la aleatorización, un grupo recibió Dupilumab subcutáneo de forma semanal (600 mg de dosis inicial seguido de dosis de 300 mg semanales durante 15 semanas) y el otro grupo placebo. En este estudio los pacientes tratados con Dupilumab presentaron una mejoría significativa frente a placebo de la puntuación de TPN, síntomas nasales (obstrucción nasal, rinorrea anterior y posterior, pérdida del olfato), calidad de vida (SNOT-22), gravedad de la RSC (EVA), test del olfato (UPSIT), ocupación sinusal (LMK) radiológica, así como en la función pulmonar (FEV1) en los pacientes asmáticos.

En 2019, Bachert et al. ^[42] publicaron dos estudios (SINUS-24 y SINUS-52) de fase 3, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en los que se evaluaba la eficacia y seguridad de Dupilumab en el tratamiento de la RSC con PN, añadido a los corticoides intranasales. En el estudio SINUS-24 los pacientes fueron asignados (1:1) a los dos grupos, 300 mg de Dupilumab bisemanal o placebo, durante 24 semanas. En el estudio SINUS-52 los pacientes fueron asignados (1:1:1) en tres grupos: uno con Dupilumab 300 mg, bisemanal durante 52 semanas, otro con Dupilumab 300 mg bisemanal (24 semanas) y posteriormente 300 mg cada 4 semanas (28 semanas) y el tercero con placebo (52 semanas). En ambos estudios se observaron mejorías significativas en la puntuación de TPN, síntomas nasales (obstrucción nasal, rinorrea anterior y posterior, pérdida del olfato), calidad de vida (SNOT-22), gravedad de la RSC (EVA), sentido del olfato (con disminución

significativa de la proporción de pacientes anósmicos), ocupación sinusal (LMK) y reducción de la necesidad de tandas de corticoides sistémicos y de cirugía nasosinusal. En cuanto a la seguridad, los efectos adversos (nasofaringitis, empeoramiento de los pólipos y asma, epistaxis, cefalea) fueron iguales o menos frecuentes que en el grupo placebo.

4. Tratamiento con biológicos de la Vía Respiratoria Única

La asociación de la RSC con PN con el asma de aparición tardía y con la EREA es muy frecuente [25]. Todos los biológicos aprobados por la FDA y la EMA (Dupilumab y Omalizumab) o en estudio de fase 3 y pendientes de aprobar para el tratamiento de la RSC con PN están aprobados también para el tratamiento del asma grave/ eosinofílico. No obstante, los criterios de indicación de los biológicos para la RSC con PN y para el asma son diferentes [1-2,25,28]. Los biológicos estudiados hasta ahora en el tratamiento de la RSC con PN han demostrado diferentes niveles de mejoría del asma concomitante: Dupilumab [41-44]; Omalizumab [34-35] y Mepolizumab [37-38]. Por su parte, en los estudios con biológicos para el tratamiento del asma no se ha estudiado específicamente el efecto sobre la patología nasosinusal, a excepción de un análisis del Dupilumab en SNOT22 [45]. Recientemente diferentes post-hoc análisis y estudios en vida real han observado que la mejoría de las exacerbaciones asmáticas es superior cuando el asma se asocia a RSC o a RSC con PN. Este efecto se ha observado en pacientes con asma tratados con Omalizumab [46-47], Mepolizumab [48-49], Benralizumab [50] o Reslizumab [51]. Todos estos hallazgos refuerzan aún más el concepto de la “vía respiratoria única” estableciendo la necesidad de investigar el efecto de los biológicos en ambas enfermedades, asma y RSC con PN, al mismo tiempo y tanto en los ensayos clínicos como en los estudios en vida real.

5. Conclusiones

El uso de fármacos biológicos para el tratamiento de la RSC con PN se puede considerar pues en aquellos pacientes en los que, tras un prolongado tratamiento médico apropiado (principalmente corticoides intranasales y orales) y sobre todo después de al menos una CENS, no se logra un adecuado control de la enfermedad ni una mejora en su calidad de vida [1-3,52-55]. Por tanto, es necesario realizar estudios en vida real y análisis de registro de pacientes que nos permitan evaluar el valor real de esta terapia, así como la duración de tratamiento y su coste-eficacia. Además, para la prescripción de este tipo de tratamientos con un alto coste económico, es necesario contar en un futuro con biomarcadores que nos permitan establecer claramente qué tipo de pacientes pueden beneficiarse mejor de cada uno de estos fármacos biológicos. A fecha actual (mediados de 2021) Dupilumab y Omalizumab son los únicos anticuerpos monoclonales con indicación (FDA y la EMA) para el tratamiento de los pacientes con RSC con PN en asociación a corticoides intranasales, en espera de la aprobación futura de Mepolizumab y Benralizumab.

Bibliografía

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl S29):1-464.
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. Executive summary of EPOS 2020 including integrated care pathways. *Rhinology*. 2020;58(2):82-111.
3. Orlandi RR, Kingdom TT, Smith TL, Bleier B, DeConde A, Luong A, et al. International Consensus Statement on Rhinology and Allergy: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2021;11(3):213-739.
4. Chong LY, Head K, Hopkins C, Philpott C, Schilder AG, Burton MJ. Intranasal Steroids versus Placebo or no intervention for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD011996.

5. Chong LY, Head K, Hopkins C, Philpott C, Glew S, Glenis Scadding G, Burton MJ, Schilder AGM. Saline irrigation for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD011995.
6. Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, Bakirtas A, Blanca M, Bochenek G, et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD) - a EAACI position paper. *Allergy.* 2019;74(1):28-39.
7. Wentzel JL, Soler ZM, de Young K, Nguyen SA, Lohia S, Schlosser RJ. Leukotriene antagonists in nasal polyposis: a meta-analysis and systematic review. *Am J Rhinol Allergy.* 2013;27(6):482-489.
8. Van Gerven L, Langdon C, Cordero A, Cardelús S, Mullol J, Alobid I. Lack of long-term add-on effect by montelukast in postoperative chronic rhinosinusitis patients with nasal polyps. *Laryngoscope.* 2018;128(8):1743-1751.
9. Head K, Chong LY, Piromchai P, Hopkins C, Philpott C, Schilder AGM, et al. Systemic and topical antibiotics for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD011994.
10. Rimmer J, Fokkens W, Chong LY, Hopkins C. Surgical versus medical interventions for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;12:CD006991.
11. Sharma R, Lakhani R, Rimmer J, Hopkins C. Surgical interventions for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;11:CD006990.
12. Rudmik L, Soler ZM, Hopkins C, Schlosser RJ, Peters A, White AA, et al. Defining appropriateness criteria for endoscopic sinus surgery during management of uncomplicated adult chronic rhinosinusitis: a RAND/UCLA appropriateness study. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6(6):557-567.
13. DeConde AS, Suh JD, Mace JC, Alt JA, Smith TL. Outcomes of complete vs targeted approaches to endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5(8):691-700.
14. Masterson L, Tanweer F, Bueser T, Leong P. Extensive endoscopic sinus surgery: does this reduce the revision rate for nasal polyposis? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010;267(10):1557-1561.
15. Alsharif S, Jonstam K, van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, Bachert C. Endoscopic Sinus Surgery for Type-2 CRSwNP: An endotype-based retrospective study. *Laryngoscope.* 2019;129(6):1286-1292.
16. Abuzeid WM, Vakil M, Lin J, Fastenberg J, Akbar NA, Fried MP, et al. Endoscopic modified Lothrop procedure after failure of primary endoscopic sinus surgery: a meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018;8(5):605-613.
17. Moreno-Luna R, González-García J, Maza-Solano JM, Molina-Fernández E, Pinheiro-Neto CD, Del Cuvillo-Bernal A, et al. Free nasal floor mucosal grafting after endoscopic total ethmoidectomy for severe nasal polyposis: a pilot study. *Rhinology.* 2019;57(3):219-224.
18. Moreno-Luna R, González-García J, Palacios-García J, Maza-Solano JM, Del Cuvillo-Bernal A, Sánchez-Gómez S. Usefulness of endonasal mucoplasty in the surgical treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Prospective study. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2020 [En prensa]
19. Sahlstrand-Johnson P, Hopkins C, Ohlsson B, Ahlner-Elmqvist M. The effect of endoscopic sinus surgery on quality of life and absenteeism in patients with chronic rhinosinuitis - a multi-centre study. *Rhinology.* 2017;55(3):251-261.
20. Yip J, Hao W, Eskander A, Lee JM. Wait times for endoscopic sinus surgery influence patient-reported outcome measures in patients with chronic rhinosinusitis who fulfill appropriateness criteria. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019;9(4):396-401.
21. Lim M, Lew-Gor S, Darby Y, Brookes N, Scadding G, Lund VJ. The relationship between subjective assessment instruments in chronic rhinosinusitis. *Rhinology.* 2007;45(2):144-147.
22. Toma S, Hopkins C. Stratification of SNOT-22 scores into mild, moderate or severe and relationship with other subjective instruments. *Rhinology.* 2016;54(2):129-133.
23. Castillo-Vizuet JA, Sastre J, Del Cuvillo-Bernal A, Picado C, Martínez-Moragón E, Ignacio-García JM, et al. Asthma, rhinitis, and nasal polyp multimorbidities. *Arch Bronconeumol.* 2019;55(3):146-155.
24. Mullol J, Del Cuvillo A, Lockey RF. Rhinitis Phenotypes. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(5):1492-1503.
25. Laidlaw TM, Mullol J, Woessner KM, Amin N, Mannent LP. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(3):1133-1141.
26. Rudmik L. Economics of Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(4):20.
27. Brown WC, Senior B. A Critical Look at the Efficacy and Costs of Biologic Therapy for Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020;20(6):16.
28. Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, Mullol J, Bjermer L, Bousquet J, et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy.* 2019;74: 2312-2319.
29. Zhang N, Holtappels G, Gevaert P, Patou J, Dhaliwal B, Gould H, et al. Mucosal tissue polyclonal IgE is functional in response to allergen and SEB. *Allergy.* 2011;66:141-148.
30. Guntern P, Eggel A. Past, present, and future of anti-IgE biologics. *Allergy.* 2020;75(10):2491-2502.
31. Presta LG, Lahr SJ, Shields RL, Porter JP, Gorman CM, Fendly BM, et al. Humanization of an antibody directed against IgE. *J Immunol.* 1993;151:2623-2632.

32. Di Bona D, Fiorino I, Taurino M, Frisenda F, Minenna E, Pasculli C, et al. Long-term “real-life” safety of omalizumab in patients with severe uncontrolled asthma: A nine-year study. *Respir Med*. 2017;130:55-60.
33. Pinto JM, Mehta N, DiTineo M, Wang J, Baroody FM, Naclerio RM. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anti-IgE for chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2010;48:318-324.
34. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, De Ruyck N, Bauters W, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:110-116.e1.
35. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, Mullol J, Han J, Lee SE, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: two randomized phase III trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(3):595-605.
36. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, Van Steen K, Van Zele T, Acke F, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:989-995.e1-8.
37. Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, Scadding GK, Gevaert P, Nasser S, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:1024-1031.e14.
38. Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, Stammberger H, Staudinger H, Van Zele T, et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:1133-1141.
39. Mitchell P, Leigh R. A drug safety review of treating eosinophilic asthma with monoclonal antibodies. *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18:1161-1170.
40. Bagnasco D, Ferrando M, Varricchi G, Passalacqua G, Canonica GW. A Critical Evaluation of anti-IL-13 and anti-IL-4 strategies in severe asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;170:122-131.
41. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, Mullol J, Ferguson BJ, Gevaert P, et al. Effect of subcutaneous Dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:469-479.
42. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019;394:1638-1650.
43. Laidlaw TM, Mullol J, Fan C, Zhang D, Amin N, Khan A, et al. Dupilumab improves nasal polyp burden and asthma control in patients with CRSwNP and AERD. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(7):2462-2465.e1
44. Laidlaw TM, Bachert C, Amin N, Desrosiers M, Hellings PW, Mullol J, et al. Dupilumab improves upper and lower airway disease control in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;9:1134-1141.
45. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med*. 2013;368(26):2455-2466.
46. Vennera MC, Picado C, Mullol J, Alobid I, Bernal-Sprekelsen M. Efficacy of omalizumab in the treatment of nasal polyps. *Thorax*. 2011;66(9):824-825.
47. Tiotiu A, Oster JP, Roux PR, Nguyen Thi PL, Peiffer G, et al. Effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma and nasal polyposis: a real-life study. *J Investigat Allergol Clin Immunol*. 2020;30(1):49-57.
48. Harvey ES, Langton D, Katelaris C, Stevens S, Farah CS, Gillman A, et al. Mepolizumab effectiveness and identification of super-responders in severe asthma. *Eur Respir J*. 2020;55(5):1902420.
49. Howarth P, Chupp G, Nelsen LM, Bradford ES, Bratton DJ, Smith SG, et al. Severe eosinophilic asthma with nasal polyposis: A phenotype for improved sinonasal and asthma outcomes with mepolizumab therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(6):1713-1715.
50. Bleecker ER, Wechsler ME, FitzGerald JM, Menzies-Gow A, Wu Y, Hirsch I, et al. Baseline patient factors impact on the clinical efficacy of benralizumab for severe asthma. *Eur Respir J*. 2018;52(4):1800936.
51. Weinstein SF, Katial RK, Bardin P, Korn S, McDonald M, Garin M, et al. Effects of reslizumab on asthma outcomes in a subgroup of eosinophilic asthma patients with self-reported chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(2):589-596.e3.
52. Chong LY, Pirochchai P, Sharp S, Snidvongs K, Philpott C, Hopkins C, Burton MJ. Biologics for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2(2): CD013513.
53. Kim C, Han J, Wu T, Bachert C, Fokkens W, Hellings P, et al. Role of biologics in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: State of the Art. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;164(1):57-66.
54. Nagase H, Ueki S, Fujieda S. The roles of IL-5 and anti-IL-5 treatment in eosinophilic diseases: asthma, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, and eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Allergol Int*. 2020;69(2):178-186.
55. Naclerio R, Baroody F, Bachert C, Bleier B, Borish L, Brittain E, et al. Clinical research Needs for the Management of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in the new era of biologics: a National Institute of Allergy and Infectious Diseases Workshop. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(5):1532-1549.e1.

Enfermedad respiratoria exacerbada por Aspirina y AINES (EREA)

Dra. Irina Bobolea, Dr. Antonio Valero, Dr. Joaquim Mullol

1. Introducción

En el año 2011, un consenso de expertos planteó una nueva aproximación en la clasificación del asma que permitiera abordar de una forma más racional los aspectos diagnósticos y terapéuticos en los pacientes asmáticos⁽¹⁾. Este consenso introduce el término denominado “endotipo”, que puede ser definido como: un subtipo de enfermedad asmática que es determinada por un mecanismo funcional o fisiopatológico único y diferenciado.

La definición de un endotipo verdadero requiere una historia natural unívoca, características clínicas y fisiopatológicas comunes, con una fisiopatología subyacente identificable con diferentes biomarcadores y características genéticas y una respuesta predecible a tratamientos generales y específicos.

Uno de los primeros endotipos de asma que se han establecido es la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina y AINES (EREA), entidad conocida clásicamente como ASA-triada o triada de Widal o de Samter, asma inducida por aspirina o intolerancia a aspirina, descrita por primera vez en 1918 por Fernand Widal y consagrada en 1967 por Samter y Beers. En la Tabla 1 hemos resumido un glosario de sinónimos de la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA) empleados en la literatura médica a lo largo del tiempo ⁽²⁾.

Tabla 1. Glosario de sinónimos de enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina/ AINES (EREA) empleados en la literatura médica.

Español	English
Nomenclatura actual: EREA: enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina/AINES	N-ERD: NSAID-exacerbated respiratory disease AERD: Aspirin-exacerbated respiratory disease
Intolerancia a AINE/aspirina	NSAIDs/aspirin intolerance
Idiosincrasia a AINE/aspirina	NSAIDs/Aspirin idiosyncrasy
Asma con intolerancia a aspirina	Aspirin-intolerant asthma
Asma inducido por aspirina	Aspirin-induced asthma
Sensibilidad/ hipersensibilidad a aspirina	Aspirin sensitivity/hypersensitivity
Síndrome ASA triada / triada de Widal o de Samter	The aspirin triad/ Widal 's or Samter 's triad.

AERD, *Aspirin-exacerbated respiratory disease*
N-ERD, *NSAID-exacerbated respiratory disease*
AINE, *fármaco antiinflamatorio no esteroideo*
ASA, *acetyl-salicylic acid*
EREA, *enfermedad respiratoria exacerbada por AINE*
NSAIDs, *non-steroidal anti-inflammatory drugs*

Tomado de (2): I Bobolea, J Quirarte. *Enfermedad respiratoria exacerbada por antiinflamatorios no esteroideos*. En: *Asma Grave*. P Barranco, S Quirce Eds. Luzan 5 S.A. 2013: ISBN 978-84-7989-759-8: 131-50.

En realidad se trata de una hipersensibilidad no alérgica a todos los AINE que inhiben la COX-1, caracterizada por la existencia de varias enfermedades concomitantes de expresión clínica variable: la rinosinusitis crónica con pólipos nasales y el asma bronquial que se exacerbaban (habitualmente con una reacción nasoocular y/o una crisis asmática) tras la exposición diagnóstica o terapéutica a un AINE.

Las principales características clínico-biológicas del endotipo EREA aparecen resumidas en la Tabla 2.

Tabla 2. Los parámetros usados para la definición del endotipo EREA

Características del endotipo	Métodología	EREA
Características clínicas	Historia clínica, exploración física, comorbilidades	Rinosinusitis crónica con pólipos nasales y, a menudo, asma grave
Biomarcadores	Eosinofilia, FeNO, pruebas cutáneas, IgE	Eosinofilia Hiperproducción de cis-leucotrienos
Exploración funcional respiratoria	Hiperreactividad bronquial, FEV1	Test de exposición oral o inhalatorio a un AINE positivo
Genética	SNPs y rutas biológicas	HLADPB1*0301 Polimorfismos relacionados con los eicosanoides
Histopatología	Biopsia bronquial/esputo inducido	Patrón eosinofílico
Epidemiología	Prevalencia, riesgo, historia natural	Comienzo adulto Mal pronóstico Prevalencia: 2-5 %
Tratamiento	Respuesta a fármacos clásicos y otros tratamientos	Eficacia de los antagonistas de los leucotrienos Desensibilización y omalizumab
Mecanismo biológico	Ruta biológica específica	Ruta del ácido araquidónico

Tomado de (2): I Bobolea, J Quiralte. Enfermedad respiratoria exacerbada por antiinflamatorios no esteroideos. En: Asma Grave. P Barranco, S Quirce Eds. Luzan S.S.A. 2013: ISBN 978-84-7989-759-8: 131-50.

La **prevalencia de la EREA** (diagnóstico realizado mediante provocaciones) alcanza el 30% y el 40% cuando al asma se asocian rinosinusitis crónica con pólipos nasales, respectivamente. En uno de los pocos estudios españoles publicados, la prevalencia de la EREA fue de 15% entre los adultos con asma intrínseca^(3,4).

2. Manifestaciones clínicas

Los síntomas suelen iniciarse entre la adolescencia y los 40 años. En un estudio europeo que incluyó 500 pacientes, la edad media fue de 29 años. Parece que las mujeres adquieren la enfermedad con más facilidad que los varones y la progresión de esta es más rápida y severa en ellas. Por otra parte, no se ha encontrado ninguna asociación racial o étnica.

El primer síntoma de la EREA suele ser la congestión nasal, confundido en pacientes riniticos con alguna reagudización o con una infección de vías altas. Muchos pacientes rememoran este episodio como un “resfriado que nunca se curó del todo”. Después de este episodio, se desarrolla la siguiente secuencia clínica: primero, una rinitis/rinosinusitis crónica (RSC), seguido de una rinosinusitis eosinofílica hiperplásica crónica (SEHC), hiposmia, poliposis nasal y, finalmente, asma. La pérdida parcial (hiposmia) o total (anosmia) del olfato ocurren en la mayoría de los pacientes con EREA. La ausencia de alteraciones en el olfato llega a descartar el diagnóstico en más del 85% de los casos.

En estos casos la RSC y la RSC con PN representan estadios diferentes de la misma enfermedad. La RSC con PN en los pacientes con EREA, bilateral y eosinofílica, es grave y difusa, más agresiva, recidivante y resistente al tratamiento que la RSC con PN simple, en casos extremos invadiendo y deformando las cavidades nasales y sinusales, sobresaliendo por los vestíbulos nasales y proyectándose hacia la nasofaringe. A veces, incluso

provoca deformaciones óseas faciales (síndrome de Wokes), menos frecuentes en la actualidad debido a las intervenciones quirúrgicas precoces. La sinusitis bacteriana es una complicación habitual en estos pacientes (5-7).

El asma puede estar presente en la infancia, desarrollarse en la adolescencia o, lo más común, iniciarse *de novo* entre 3 meses y hasta 5 años después de la aparición de la congestión nasal y de los pólipos, siendo un asma de intensidad moderada o grave y de difícil control.

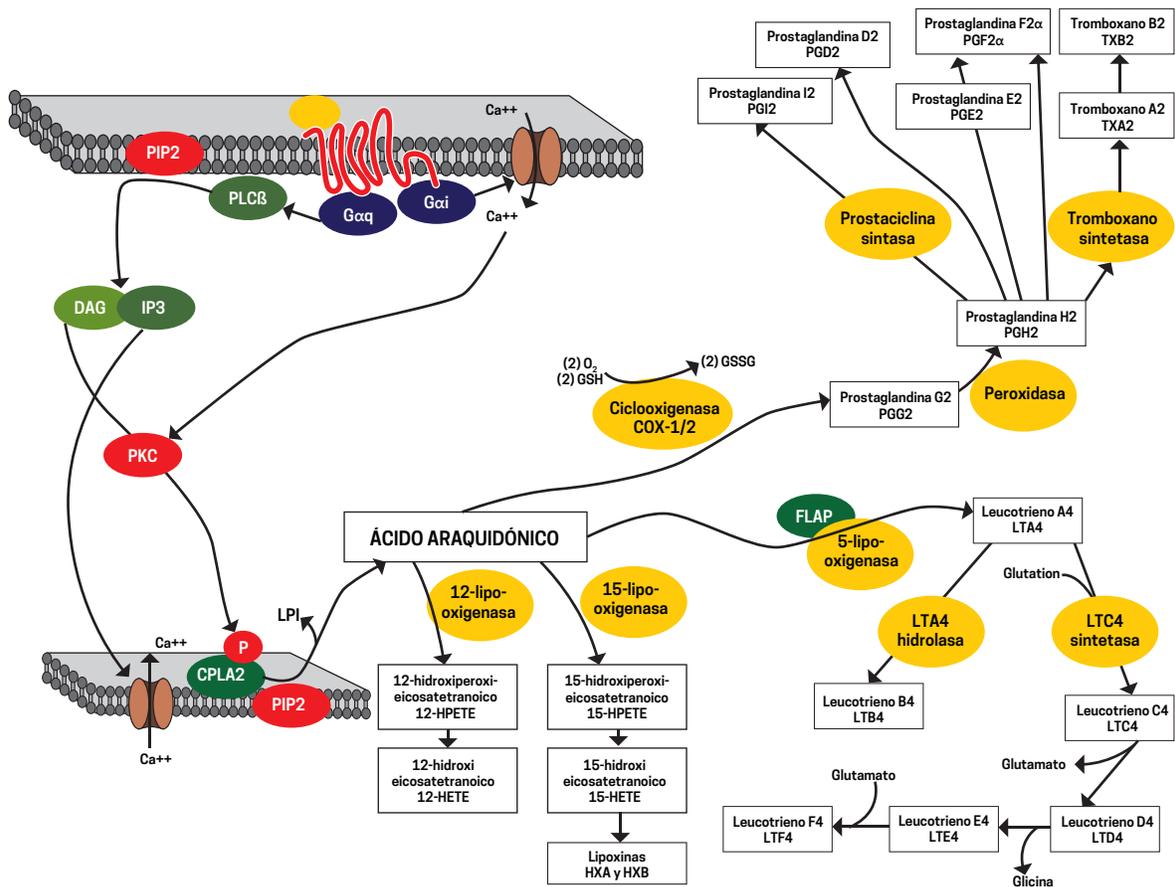
Las reacciones respiratorias por AINE pueden aparecer en cualquier momento del curso de la enfermedad, o bien ser el inicio de ella. Consisten en aparición de rinorrea intensa/ hidrorrea, congestión nasal, inyección conjuntival, edema periorbitario, laringospasmo y broncoespasmo severo. La mayoría de los pacientes sufren síntomas tanto de vías altas como de vías bajas, asociando, en alguna ocasión, síntomas extrapulmonares (gastrointestinales, cutáneas o vasculares).

La evitación de AINE no asegura que la inflamación de las mucosas respiratorias desaparezca. Habitualmente, el asma y la RSC con PN siguen su curso, progresando y persistiendo para toda la vida (5-7).

3. Etiopatogénesis de la EREA

La etiopatogénesis de la EREA no está aún aclarada completamente. El patrón inflamatorio eosinofílico y las alteraciones en la ruta metabólica de degradación del ácido araquidónico son los elementos clave que nos ayudan a explicar la expresión clínica de la EREA. Por ejemplo, la producción de citoquinas IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 y GM-CSF, que determinan una respuesta tipo 2 preferente, tienen un papel fundamental en el reclutamiento tisular de los eosinófilos e incrementan *in vitro* la vida media de estas células, inhibiendo la apoptosis. Por otra parte, los LTC₄, LTD₄ y LTE₄ o cisteinil-leucotrienos (Cis-LTs) son potentes quimiotácticos para los eosinófilos. La susceptibilidad para el desarrollo de EREA parece radicar en alteraciones uni o polifocales en las rutas de degradación del ácido araquidónico. Los metabolitos de estas rutas metabólicas involucrados en la patogénesis de la EREA son los leucotrienos (LT) y las prostaglandinas (PG). Ver la Figura 1 (8-11).

Figura 1. Representación esquemática de las principales rutas de metabolización del ácido araquidónico.



PLA₂, Fosfolipasa A₂

5-LO, 5 lipoxigenasa; FLAP, proteína activadora de la 5-lipoxigenasa.

12-HETE, 12-hidroeoicosatetranoico; 12-HPETE, 12-hidroxiperoxieicoicosatetranoico;

15-HETE, 15-hidroeoicosatetranoico; 15-HPETE, 15-hidroxiperoxieicoicosatetranoico;

CPLA₂; calcium-dependent phospholipase A₂ (Fosfolipasa A₂ dependiente de Ca⁺⁺)

COX-1/COX-2, ciclooxigenasa 1 y 2

DAG: diacilglicerol

GSH, glutathione (glutación "reducido"); GSSG, glutathione disulfide (glutación disulfuro)

Gs y Gq, proteínas G estimuladoras; Gi, proteínas G inhibitorias.

IP₃: inositol trifosfato

LT, leucotrieno; LTA₄, leucotrieno A₄; LTB₄, leucotrieno B₄; LTC₄, leucotrieno C₄; LTD₄, leucotrieno D₄; LTE₄, leucotrieno E₄; LTF₄, leucotrieno F₄

PG, prostaglandina; PGD₂, prostaglandina D₂; PGE₂, prostaglandina E₂; PGF_{2α}, prostaglandina F_{2α}; PGG₂, prostaglandina G₂; PGH₂, prostaglandina H₂; PGI₂, prostaglandina I₂

PIP₂; phosphatidylinositol biphosphate (fosfatidil-inositol bifosfato)

PKC: protein kinase C (proteín cinasa C)

PLCβ; phosphatidylinositol phospholipase C (fosfatidilinositol fosfolipasa C β)

TX, tromboxano; TXA₂, tromboxano A₂; TXB₂, tromboxano B₂

En muchos casos, aunque no en todos, se detecta una sobreexpresión de la LTC₄ sintetasa en eosinófilos y células mastocitarias, que determinaría consecuentemente unos niveles elevados de LTE₄ urinario incluso antes de la exposición con el AINE. Por otro lado, la capacidad de biosíntesis de lipoxinas (productos de degradación del ácido araquidónico mediante interacciones transcelulares en el foco inflamatorio, con potentes propiedades antiinflamatorias) es limitada en los pacientes con EREA comparados con los asmáticos que toleran AINE, sin embargo los mecanismos responsables de este desequilibrio permanecen desconocidos.

4. Diagnóstico

La clave del diagnóstico es una historia clínica detallada. La EREA debe sospecharse ante cualquier asmático, sobre todo si presenta también rinosinusitis crónica/PN o incluso solo alteraciones del olfato. De hecho, la guía POLINA (guía de consenso SEAIC-SEORL sobre manejo de la RSC con PN)⁽¹²⁾ recomienda investigar la presencia de intolerancia a los AINE en todos los pacientes diagnosticados de RSC con PN. Por ello, hay que insistir en la anamnesis de estos pacientes sobre el empeoramiento de síntomas respiratorios de vías altas y/o bajas tras la exposición a cualquier AINE, incluso por vía tópica.

En la actualidad, la inflamación presente en la vía aérea se puede valorar mediante la FeNO (fracción de óxido nítrico en aire exhalado) y el esputo inducido, pero ante la ausencia de pruebas *in vitro*, el diagnóstico definitivo de la EREA solo puede realizarse usando técnicas de exposición controladas con un AINE, preferentemente la aspirina⁽¹³⁾. Según sea la vía de administración de la aspirina, podemos encontrar 4 tipos de técnicas de provocación: la oral, bronquial (inhalada), nasal e intravenosa, siendo la última de uso exclusivo en Japón. La **prueba de exposición oral controlada con aspirina (PO)** es el patrón-oro para el diagnóstico de la EREA. Es la más empleada en todo el mundo y la única en EEUU, sin embargo las eventuales reacciones son potencialmente graves.

En cambio, las pruebas de provocación bronquial (PB) o nasal (PN), que se realizan con acetilsalicilato de lisina (L-ASA), una sal soluble del ácido acetilsalicílico, por vía inhalatoria, son más seguras y resultan especialmente útiles cuando la PO esté contraindicada debido a la gravedad del asma. Sin embargo, al ser sus valores predictivos negativos más bajos que la PO, es conveniente que un resultado negativo de la PN/PB se siga cuando sea posible la realización de la PO para establecer el diagnóstico definitivo⁽¹³⁾.

5. Tratamiento de la EREA

El tratamiento de la EREA comprende, por una parte, la evitación de AINE, asegurando alternativas terapéuticas eficaces, y, por otra, el tratamiento médico-quirúrgico de las enfermedades de base y de sus eventuales complicaciones, incluyendo la desensibilización a aspirina en casos seleccionados.

5.1. Prevención de las exacerbaciones desencadenadas por AINE

Es importante prevenir los ataques de asma inducida por AINE, potencialmente muy graves e incluso fatales, y para ello deben de seguirse los siguientes consejos:

- Nunca deben de administrarse inhibidores potentes de la COX-1 a pacientes con una historia de EREA, ni a los asmáticos con RSC con PN asociada que desconocemos si toleran los AINE.
- El paracetamol es el AINE alternativo más usado como analgésico y antitérmico.
- Los inhibidores altamente selectivos de la COX-2 (coxibs), y en muchos casos los inhibidores parcialmente selectivos de la COX-2, como el meloxicam, son los fármacos antiinflamatorios de primera opción en estos pacientes, previa confirmación de su tolerancia mediante la prueba de exposición oral controlada negativa en medio hospitalario, ya que algunos pacientes con EREA tampoco toleran los coxibs. También deben ser advertidos que la aplicación tópica de un AINE (bien cutánea u ocular,

por ejemplo) puede determinar exacerbaciones asmáticas. Los pacientes deben de recibir información escrita sobre los fármacos permitidos. Estos pacientes toleran sin problemas todos los derivados opiáceos ⁽¹³⁾.

5.2. Tratamiento de las enfermedades respiratorias de base

Manejo conjunto del paciente con EREA por Alergología, Neumología y ORL. Como norma general, debe evaluarse la vía respiratoria inferior en todos los pacientes diagnosticados de RSC con PN, dado que los que presentan asma asociada suelen tener una peor percepción del control de su enfermedad debido a la persistencia y gravedad de los síntomas nasosinusales asociados. La publicación en el 2001 del documento ARIA introdujo el concepto de “vía respiratoria única” o “una vía respiratoria, una enfermedad”. En este sentido, debe entenderse que el proceso inflamatorio crónico de base afecta a toda la vía respiratoria y por tanto condiciona la estrategia de diagnóstico y tratamiento ⁽¹⁴⁾.

En este escalón asistencial se debería confirmar el diagnóstico de RSC con PN y establecer su gravedad y extensión, mediante endoscopía nasal y TC (tomografía computarizada) de senos paranasales, e indicar el tratamiento médico o valorar el quirúrgico, según la medicina basada en pruebas, por parte del ORL.

A continuación, se deben valorar y tratar de forma integral, entre el alergólogo y neumólogo, las enfermedades asociadas: el asma (revisiones periódicas según control, e indicación de tratamiento médico, inmunoterapia específica y/u omalizumab u otros biológicos en caso de asma grave no controlada, según las recomendaciones de las guías de práctica clínica actuales), y la EREA (valorar la indicación de desensibilización a AAS). El impacto del asma, de la rinitis y de la RSC con PN sobre la calidad de vida del enfermo se pueden medir de forma objetiva, tanto en la visita inicial como posteriormente, para evaluar la eficacia del tratamiento, mediante cuestionarios validados ⁽¹²⁾.

El **tratamiento farmacológico** del asma en la EREA no difiere del recomendado para el asma de diferente etiología y que se puede encontrar en las diferentes guías publicadas, teniendo en cuenta que suele ser un asma persistente moderada o grave y/ o de difícil control, y que precisa frecuentemente altas dosis de corticoides inhalados, corticoides orales o biológicos para su control. El uso de los antagonistas de receptores de leucotrienos (montelukast) en la EREA resultó eficaz tanto en la RSC como en el asma, en diferentes estudios controlados con placebo.

Los resultados del **tratamiento farmacológico de la rinosinusitis** son inferiores a los conseguidos en el asma. Los glucocorticoides intranasales tienen un efecto limitado, en gran parte debido a la dificultad que tienen los fármacos administrados para llegar a los senos paranasales a través de la nariz; por lo que, con frecuencia, es necesario recurrir al uso repetido de corticoides orales.

En ocasiones la patología nasosinusal no responde al tratamiento farmacológico con corticoides, recomendándose el **tratamiento quirúrgico**. La polipectomía simple suele ser insuficiente, precisándose procedimientos más extensivos como la cirugía endoscópica nasosinusal (CENS). La cirugía mejora clínicamente al paciente, provocando no solo una mejoría en la valoración subjetiva del asma por parte del paciente, sino también un aumento significativo de la función respiratoria y una disminución del uso de corticoides por vía sistémica. Sin embargo, no es infrecuente que persista la anosmia y cierto grado de obstrucción nasal, y la CENS obtiene peores resultados en casos de RSC con PN masivas. Además, parece que la CENS tiene peores resultados sobre el control del asma que la cirugía radical (drenaje amplio de las cavidades sinusales con etmoidectomía, antrostomía, esfenoidectomía y resección de los cornetes), que tiene como resultado final una reestructuración de los senos que quedan abiertos a la cavidad nasal, pero al final ambos tipos de abordaje parecen influir positivamente en la evolución del asma. En todo caso, la mejoría posquirúrgica se ve limitada por la frecuencia de las recidivas, más habitual en los pacientes con EREA que en los que toleran AINE. Por término medio, los pacientes con EREA que no se desensibilizan requieren la reintervención de los pólipos cada 3 años ⁽¹²⁾.

Dado que el tratamiento médico-quirúrgico clásico resulta muchas veces insuficiente para conseguir el control óptimo de la EREA, en los últimos años se ha intensificado la investigación, con el fin de identificar **nuevas líneas terapéuticas**. La mayoría de los estudios muestran proliferación inflamatoria de eosinófilos y elevación de la IgE específica y total local, así como un número elevado de mastocitos desgranulados. Se ha comprobado el papel que las elevadas cantidades de IgE policlonal pueden tener en la patogenia de la RSC con PN, por lo que se está probando con cierto éxito el tratamiento con un anticuerpo monoclonal anti-IgE comercializado para el tratamiento del asma alérgica grave. Vennera y cols. demostraron que el tratamiento con omalizumab durante 16 meses de promedio (15-28 meses) contribuyó a mejorar o al menos estabilizar la poliposis nasal en 19 pacientes con asma grave concomitante, sin necesidad de nuevas cirugías ⁽¹⁵⁾. Estos resultados preliminares fueron posteriormente confirmados en un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo ⁽¹⁶⁾. La indicación en ficha técnica de Dupilumab y Omalizumab para RSC con PN ha sido ya aprobada por la FDA y la EMA. También ensayos clínicos con otros biológicos en RSC con PN están en fase avanzada (mepolizumab, benralizumab) o en realización (tezepelumab) con resultados muy prometedores.

Estos nuevos biológicos constituyen cada vez más una alternativa eficaz y segura a la clásica Desensibilización a aspirina, procedimiento complejo, de riesgo, que requiere tiempo y personal entrenado, y cuya eficacia a medio-largo plazo se ve truncada por sus efectos adversos sobre todo a nivel de tubo digestivo (epigastralgia, dispepsia, hemorragia digestiva), que suponen la primera causa de abandono del tratamiento ⁽¹⁷⁾. La eficacia de estos biológicos en el asma eosinofílica grave de inicio tardío es una realidad en la práctica clínica de los últimos 4-5 años, tal como lo demuestra la evidencia científica, de manera exhaustiva en las recomendaciones de la más reciente versión de la guía GEMA 5.0 ⁽¹⁸⁾.

Bibliografía

1. Lötval J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:355-60.
2. I Bobolea, J Quiralte. Enfermedad respiratoria exacerbada por antiinflamatorios no esteroideos. En: Asma Grave. P Barranco, S Quirce Eds. Luzan 5 S.A. 2013: ISBN 978-84-7989-759-8: 131-50.
3. Jenkins K, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin-induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ* 2004;328:434-7.
4. Toledano Muñoz A, HPC, Navas Molinero C, García Simal M, Navarro Cunchillos M, Galindo Campillo AN. Estudio epidemiológico en pacientes con poliposis nasal. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2008;59:438-43.
5. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The natural history and clinical characteristics of aspirin exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:472-8.
6. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators, European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Resp J* 2000;16:432-6.
7. Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:773-86.
8. Sanak M, Pierzchalska M, Bazan-Socha S, Szczeklik A. Enhanced expression of the leukotriene C4 synthase due to overactive transcription of a fan allelic variant associated with aspirin intolerant asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;23:290-6.
9. Sousa A, Parikh A, Scadding G, Corrigan CJ, Lee TH. Leukotriene receptor expression on nasal mucosa inflammatory cells in aspirin sensitive rhinosinusitis. *N Engl J Med* 2002;347:1493-9.
10. Micheletto C, Tognella S, Visconti M, Trevisan F, dal Negro RW. Changes in urinary LTE₄ and nasal function following nasal provocation tests with ASA-tolerant and intolerant asthmatics. *Respir Med* 2006;100:2144-50.
11. Sestini P, Arnetti L, Gambaro G, Peroni MG, Refini RM, Sala A, et al. Inhaled PGE₂ prevents aspirin-induced bronchoconstriction and urinary LTE₄ excretion in aspirin sensitive asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153: 572-5.
12. Rhinoconjunctivitis Committee, Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology; Rhinology and Allergy Commission, Spanish Society of Otorhinolaryngology. SEAIC-SEORL. Consensus Document on Nasal Polyposis. POLINA Project. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21: Suppl. 1.
13. Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, Bakirtas A, Blanca M, Bochenek G, et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper. *Allergy*. 2019;74(1):28-39.

14. Bousquet, J, Van Cauwenberge, P, Khaltaev, N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S147-334.
15. Vennera Mdel C, Picado C, Mullol J, Alobid I, Bernal-Sprekelsen M. Efficacy of omalizumab in the treatment of nasal polyps. *Thorax*. 2011;66:824-5.
16. Gevaert P, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:110-116.
17. Rachel U. Lee, Donald D. Stevenson. Aspirin-exacerbated respiratory disease: Evaluation and Management. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011;3:3-10.
18. Guía Española para el manejo del asma. GEMA 5.0. available at www.gemasma.es

Conjuntivitis alérgica vista por el Alergólogo

Dr. Guillermo Ángeles Fernández

Introducción

La conjuntivitis alérgica (CA) o alergia ocular (AO) es una enfermedad inflamatoria mediada predominantemente por mecanismo IgE y no IgE, que incluye una serie de entidades clínicas diferentes, en la que puede haber una afectación del párpado, de la conjuntiva o de la córnea. En la alergia ocular, la CA se considera la entidad más frecuente y a pesar de ser la forma más benigna, supone para los pacientes una importante afectación en su calidad de vida, una disminución en su productividad laboral y un elevado gasto sanitario ⁽¹⁾.

La clasificación de estas condiciones es compleja y su epidemiología no se ha estudiado adecuadamente debido a la falta de nomenclatura inequívoca. Los síntomas de alergia ocular son a menudo, pero no siempre, asociado con otras manifestaciones alérgicas, principalmente rinitis. Sin embargo, las enfermedades alérgicas oculares específicas deben ser reconocidas y tratadas por un equipo que incluye tanto a un oftalmólogo como a un alergólogo. El diagnóstico de alergia ocular generalmente se basa en la historia clínica y los signos y síntomas, con el apoyo de pruebas in vivo e in vitro, cuando se requiere la identificación de la sensibilización específica para el manejo del paciente ⁽²⁾.

Por tanto, es interesante establecer una clasificación homogénea entre los profesionales, conocer los mecanismos inmunológicos, las características clínicas y el diagnóstico diferencial de la alergia ocular, para diseñar unas estrategias terapéuticas adecuadas en cada entidad y según el paciente ⁽³⁾.

Epidemiología

La alergia ocular tiene un impacto en la calidad de vida de los pacientes afectados, de aquí su importancia, teniendo repercusión en el sueño, las actividades laborales y escolares, estado psicológico e interacciones sociales, así como en las funciones visuales. A esto se suma que en las últimas décadas los procesos alérgicos oculares han aumentado de manera exponencial. Actualmente la epidemiología de las enfermedades oculares alérgicas no está suficientemente investigada. En general, se estima que la alergia ocular afecta al 5-22% de la población, dependiendo de la región geográfica y de la edad de la población estudiada ⁽⁴⁾.

Los datos de la CA aparecen en la mayoría de los estudios epidemiológicos, unidos a la prevalencia de rinitis alérgica. En el estudio ISAAC (estudio internacional de Asma y Alergia en niños), la rinoconjuntivitis alérgica afectó al 1,4-39.7% de los niños y adolescentes ⁽⁵⁾. En el análisis del ISSAC, se encontraron síntomas de conjuntivitis alérgica en el 40.2% (rango: 35.4 a 45.2) de los niños de entre 6 y 7 años y en el 50.2% (rango: 46.8 a 53.5) de adolescentes entre 13 y 14 años de edad ⁽⁶⁾.

En EEUU, en el estudio The National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III), se observó que los síntomas oculares, definidos como “episodios de lagrimeo y prurito ocular”, afectaban al 40% de la población adulta, sin diferencias significativas en cuanto a la edad ⁽⁷⁾.

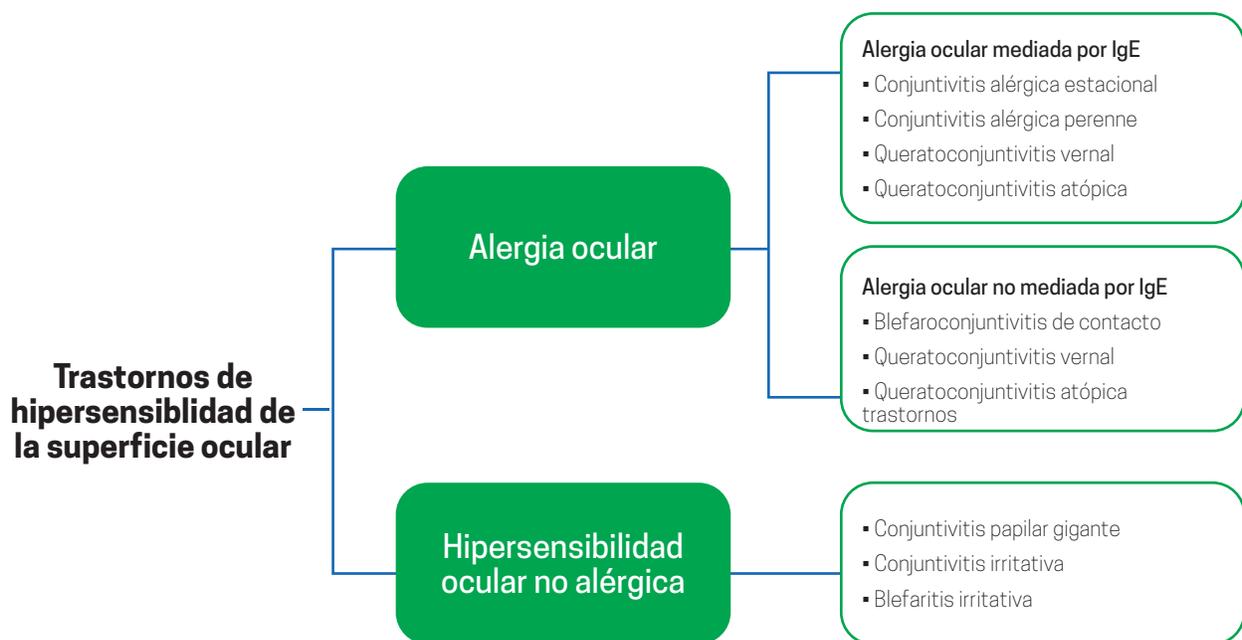
Clasificación de la alergia ocular

De acuerdo con la última clasificación de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) en el 2012, introdujo una nomenclatura revisada que proponía una distinción entre las reacciones de

hipersensibilidad alérgica y no alérgica: las enfermedades alérgicas se dividen además en hipersensibilidad mediadas por IgE y no IgE ⁽⁸⁾. Esto fue validado por el Comité de Revisión de Nomenclatura de la Organización Mundial de Alergias (WAO), quien propuso que la nomenclatura pudiera usarse independientemente del órgano diana o del grupo de edad del paciente ⁽⁹⁾.

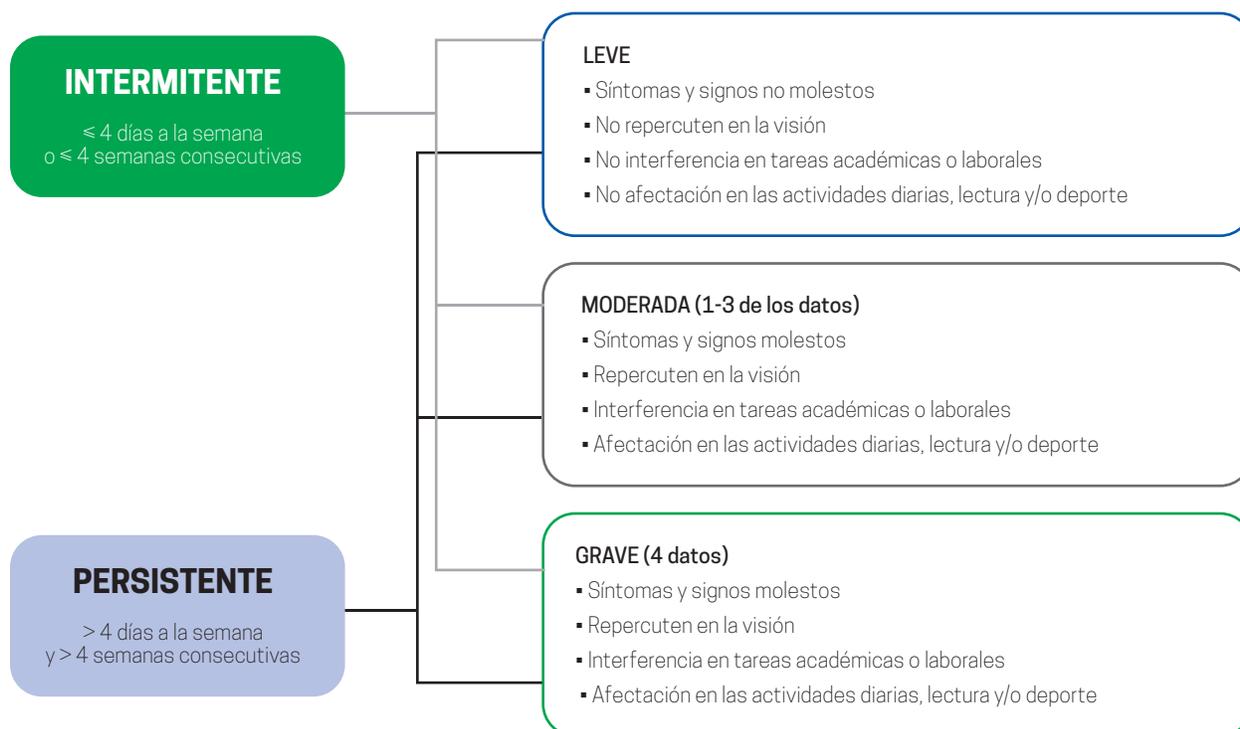
A continuación, una nueva clasificación para los trastornos alérgicos oculares (fig.1). Si se sospecha hipersensibilidad ocular alérgica, se justifica la identificación de los mecanismos inmunológicos y se puede considerar un posible tratamiento inmunomodulador. Por el contrario, en las hipersensibilidades oculares no alérgicas, se deben considerar diferentes estrategias terapéuticas.

Figura 1. Clasificación actual de los trastornos de hipersensibilidad de la superficie ocular. Modificado de: Leonardi A, et al.



Según el documento Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) ⁽¹⁰⁾, los síntomas deben considerarse intermitentes o persistentes, leves, moderados o graves según su evolución y gravedad, posteriormente adaptada en el documento de Consenso sobre Conjuntivitis alérgica (DECA) ⁽¹⁰⁾. (Figura 2).

La CA puede afectar tanto a los niños como a los adultos y, a menudo, coexiste con otras enfermedades alérgicas como el asma, la dermatitis atópica, la alergia alimentaria, pero, sobre todo, se asocia con la rinitis alérgica, hasta tal extremo que el término “rinoconjuntivitis” se utiliza para designar ambas entidades de forma conjunta, dificultando con ello el conocimiento individual de cada entidad.

Figura 2. Clasificación de la conjuntivitis alérgica propuesta por el grupo DECA.

Fisiopatología

La fisiopatología de las enfermedades alérgicas oculares es compleja, y se basa en múltiples interacciones celulares que hoy en día todavía no se conocen completamente.

Los cuadros alérgico-oculares son causados por la exposición directa de la mucosa ocular a los alérgenos ambientales (pólenes, pastos, caspa de animal, polvo doméstico, entre otros), los cuales se disuelven en la lagrime y penetran la conjuntiva para unirse a anticuerpos IgE, unidos a la superficie de mastocitos.

La respuesta se inicia cuando llega un alérgeno a la conjuntiva donde es fagocitado por los macrófagos quienes lo procesan y lo presentan a los linfocitos Th2, que estimulan a los linfocitos B que se transformarán en células plasmáticas productoras de IgE específica.

En una segunda exposición, el antígeno se une a la IgE del mastocito liberando mediadores preformados como son: histamina, cininas, triptasa y posteriormente neoformados, como son los derivados del metabolismo del ácido araquidónico como leucotrienos, tromboxanos y prostaglandinas. En la conjuntivitis alérgica, los mastocitos liberan histamina, siendo este el mediador más importante, que actúa sobre los receptores H1 y H2 de la conjuntiva, provocando vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, quimiotaxis de granulocitos y liberación de neuropeptidos. La unión de histamina y demás aminas vasoactivas a receptores localizados en la superficie de los vasos sanguíneos conjuntivales produce síntomas como hiperemia y quemosis conjuntival, edema palpebral, además de prurito, que aparece entre 5 a 30 minutos después de la exposición al alérgeno.

Entidades clínicas

La conjuntivitis alérgica (CA) tanto estacional (CAE) como perenne (CAP), es la respuesta inflamatoria derivada de la exposición a los aeroalergenos causante (pólenes, ácaros, esporas de hongo o epitelio de animales, entre otros) y su unión a la IgE específica en los mastocitos de la conjuntiva ocular⁽¹²⁾.

Los pacientes con CA suelen referir antecedentes familiares y personales de atopia. Los síntomas oculares se presentan asociados a síntomas de rinitis alérgica (prurito, y obstrucción nasal, rinorrea acuosa, estornudos), asma y/o dermatitis atópica aproximadamente en el 70% de los pacientes ⁽¹³⁾.

La afectación de la CA es bilateral, con síntomas de prurito a nivel conjuntival (síntoma principal), lagrimeo, y en los casos más graves fotofobia, e incluso visión borrosa. Estos síntomas estarán relacionados con la exposición a los aeroalérgenos causantes.

La conjuntivitis alérgica estacional (CAE) es la forma más común de todas las enfermedades oculares y representa el 25 a 50% de los casos de alergia ocular, desencadenada, fundamentalmente por la exposición a los pólenes, sobre todo durante la primavera, aunque esta circunstancia depende del polen causante y su momento de polinización ⁽¹⁴⁾. Afecta más frecuentemente a adultos jóvenes (20-40 años de edad) sin predominio de sexo y suele asociarse a rinitis alérgica y asma bronquial ⁽¹⁵⁾. En Estados Unidos, los aeroalérgenos más comunes son el polen de ambrosia y el de pasto. Entre los signos más destacables cabe mencionar la hiperemia y quemosis de la conjuntiva, así como la secreción acuomucinoso y la córnea rara vez se ve afectada.

La conjuntivitis alérgica perenne (CAP) es la segunda presentación más frecuente de alergia ocular ⁽¹⁶⁾, siendo similar a la CAE, aunque usualmente es más leve, o al menos se percibe con una menor intensidad. Es una reacción mediada por IgE a alérgenos que están presentes durante todo el año, como ácaros del polvo, caspa de animales y mohos, o debido a sensibilizaciones múltiples. Se caracteriza por los mismos signos y síntomas que el CAE, sin embargo, la CAP es una enfermedad crónica, con síntomas persistentes, frecuentemente leves, intensificados por una exposición mayor o más prolongada a alérgenos y exacerbados por factores irritantes inespecíficos. Ni CAE ni CAP tienen afectación corneal; sin embargo, afectan la calidad de vida del paciente y tienen un impacto socioeconómico significativo ⁽¹⁷⁻¹⁸⁻¹⁹⁾.

Diagnóstico

El diagnóstico de la CA es clínico y se basa en la correlación de la historia clínica detallada junto con el examen físico. Para identificar la causa de la conjuntivitis alérgica es necesario realizar pruebas cutáneas con una batería de alérgenos sospechosos, según la exposición y la historia clínica del paciente ⁽²⁾ (pólenes, ácaros, hongos, epitelios de animales, látex, alimentos o alérgenos ocupacionales) que pueden confirmarse con la determinación de IgE específica frente a estos alérgenos. La IgE total en suero no es indispensable para el diagnóstico ⁽²⁰⁾.

En ocasiones, se hace necesario realizar provocación o exposición conjuntival con alérgenos. Es muy útil en aquellos pacientes con pruebas cutáneas negativas o determinación sérica de IgE negativas e historia clínica sugestiva de conjuntivitis alérgica, ya que se puede evaluar la respuesta local y específica de la conjuntiva ⁽²¹⁻²²⁾. La prueba de provocación conjuntival consiste en depositar cada 15 minutos una dosis de alérgenos a estudiar, sobre el ángulo externo de la conjuntiva bulbar de un ojo y la misma cantidad de suero fisiológico en el ojo contralateral para que sirva de control.

Otras pruebas diagnósticas descritas para el estudio de la CA son la determinación de IgE total y específicas en lágrimas, que aparece elevada en más de la mitad de los pacientes con CA, aunque los parámetros de referencia no están estandarizados para el ojo. La proteína catiónica de los eosinófilos (ECP) también suele estar elevada en lágrimas de los pacientes con CA. Otros mediadores que pueden estar elevados en lágrimas: histamina, triptasa, prostaglandinas, IL4, IL13.

Queratoconjuntivitis vernal (QCV)

Es una inflamación ocular recurrente, bilateral y externa que afecta principalmente a niños y adultos jóvenes que viven en climas cálidos y secos ⁽²³⁾, presentando con frecuencia una historia familiar y personal de atopia

con rinitis, asma y/o eccema. Se caracteriza por una inflamación recurrente, bilateral y autolimitada, que no suele dejar secuelas, ni afectación permanente de la agudeza visual, salvo en un 5 a 6% de los pacientes ⁽²⁴⁾.

Aunque la mayoría de los pacientes con QCV son atópicos y están sensibilizados en más del 50% de los casos a uno o varios alérgenos, es raro que se pueda identificar a uno de ellos como responsable del proceso.

Los síntomas clínicos característicos son el prurito (a veces incapacitante), eritema, sensación de cuerpo extraño, fotofobia y lagrimeo. Los síntomas suelen exacerbarse por la reexposición al alérgeno o, con mayor frecuencia, por estímulos inespecíficos como la luz solar, el ambiente y el polvo. Pueden presentarse con carácter perenne, aunque con exacerbaciones generalmente en verano o principio de otoño.

Diagnóstico

Los síntomas y signos clínicos de la QCV son muy característicos, sin embargo, es necesario para su diagnóstico conocer otros datos de laboratorio:

- Hasta en el 42-47% de los pacientes, las pruebas cutáneas y/o la IgE específica a los aeroalérgenos suelen ser negativas y no se confirma un mecanismo mediado IgE.
- La IgE sérica específica solo se ha confirmado en la mitad de los pacientes con QCV.
- En lágrimas, los niveles de IgE están elevados, así como la histamina, prostaglandina y leucotrienos. También están elevados los niveles de proteína catiónica del eosinófilo, que en la QCV se correlaciona con el grado de gravedad de la afectación corneal ⁽²⁵⁾.

Queratoconjuntivitis atópica (QCA)

Es un trastorno inflamatorio, crónico y bilateral de la conjuntiva, más frecuentemente en adultos de 20 a 50 años de edad, que pudiese provocar secuelas por afectación permanente de la visión. En la mayoría de los pacientes existen antecedentes personales y familiares de atopia en el 95% de los casos. Se asocia a rinitis y asma en un 87% de los casos y, en algunos estudios, hasta el 95% de los pacientes presenta dermatitis atópica. Sólo 21% de los individuos pediátricos con dermatitis atópica experimentan síntomas oculares.

Su patogenia es la misma que la del eczema atópico e incluye tanto mecanismos de hipersensibilidad mediados por IgE, como mecanismos mediados por células T.

Los síntomas oculares se caracterizan por periodos de enrojecimiento y prurito ocular intenso, acompañado de lagrimeo, fotofobia, ardor, sensación de cuerpo extraño, secreción mucosa y visión borrosa ⁽²⁶⁾. Los síntomas son más frecuentes en la mañana, estando influenciada por la luz y tienen un carácter perenne y persistente. Los párpados suelen presentar un aspecto eccematoso, junto con una blefaritis crónica. El edema palpebral crónico produce el signo descrito como pliegue de Dennie-Morgan a nivel infraorbitario.

La queratoconjuntivitis grave se desarrolla en 40% de los pacientes mayores de 20 años, con un pico de incidencia entre los 30 y 50 años de edad. Se relaciona con complicaciones graves como blefaroconjuntivitis, cataratas debido al uso y/o abuso del tratamiento con esteroides tópicos (8 a 12%), enfermedad de la córnea y herpes simple ocular (prevalencia de 42.5%). El frotamiento continuo de los ojos puede originar una córnea delgada y puntiforme. En un pequeño porcentaje de pacientes se desarrolla queratocono (aprox. 16%) ⁽²⁷⁾.

Diagnóstico

El diagnóstico de la alergia ocular es eminentemente clínico, como las demás entidades, con la historia personal de dermatitis atópica, establecen el diagnóstico de QCA y los parámetros de laboratorio pueden ayudar en el diagnóstico definitivo.

- Las pruebas cutáneas y los niveles de IgE específicas pueden ser útiles, a sabiendas que en el 45% de los casos son negativos a los alérgenos habituales ⁽²⁵⁾.
- La IgE total sérica suele estar elevada, pero no se correlaciona con la gravedad de los síntomas.
- La citología conjuntival en busca de eosinófilos que suele estar elevada y además de los niveles de eotaxina, de proteína catiónica del eosinófilo y algunas moléculas de adhesión e incluso, de IL-5 (que tiene buena correlación con la gravedad).
- El raspado conjuntival destaca alto niveles de eosinófilos y a veces es necesario realizar biopsia conjuntival, como diagnóstico diferencial con otras conjuntivitis cicatrizantes.

Blefarconjuntivitis de contacto (BCC)

Es una forma de dermatitis por contacto que afecta a la conjuntiva y los párpados. Puede aparecer en sujetos atópicos y no atópicos. Se presenta secundaria a la exposición a cosméticos, químicos, fármacos y algunas plantas intradomiciliarias. Puede presentarse en niños, afectando principalmente a adultos de entre 20 y 50 años de edad, con predominio en el sexo masculino ⁽²⁸⁾.

Se caracteriza por síntomas como prurito y ardor. La afectación más importante se da en la conjuntiva inferior, seguida por el párpado, y finalmente el resto de la conjuntiva y el párpado superior ⁽²⁹⁾. En la fase aguda puede observarse una blefaritis con aspecto de eccema agudo mientras que en la fase crónica se caracteriza por pliegues, costras y fisuras con engrosamiento de la piel.

Diagnóstico

En la BCC el diagnóstico es inicialmente clínico y, posteriormente, es necesario realizar pruebas de parche o epicutánea para identificar la sustancia implicada.

Tratamiento no farmacológico

El tratamiento de la CA va dirigido a evitar o minimizar el contacto del alérgeno con la conjuntiva mediante una serie de medidas de protección (control ambiental, compresas de agua fría, lubricantes oculares libres de conservantes, lentes de contacto, etc.) ⁽³⁰⁾.

Las medidas farmacológicas se dividen según la vía de administración, en tópica (colirio) y sistémicas.

Tratamiento tópico

1. **Descongestionantes tópicos oculares.** Son agonistas alfa-adrenérgico cuyo principal efecto es la disminución de la hiperemia conjuntival, con baja eficacia sobre el prurito y el edema. Su acción es muy corta (de 2 a 4 horas) y pueden ocasionar conjuntivitis folicular, blefarconjuntivitis eccematosa y conjuntivitis medicamentosa tras un uso prolongado. Los más utilizados son: fenilefrina, nafazolina, oximetazolina, tetrahidrozolina y brimonidina ⁽³²⁾.
2. **Antihistamínicos tópicos oculares.** Son antagonistas de los receptores H1 de la histamina. Se administran, generalmente, asociados a vasoconstrictores, pero su tolerancia no es muy buena. La levocabastina es un agonista selectivo del receptor H1. Su eficacia y seguridad en la conjuntivitis alérgica es similar a la loratadina y superior a la terfenadina en el control del prurito ocular ⁽²⁾.

Si los síntomas son, principalmente, oculares, se considera recurrir a los antihistamínicos tópicos que a los sistémicos. La terapia combinada de antihistamínicos tópicos y sistémicos de segunda generación ha demostrado ser más efectiva que solo el tratamiento sistémico.

3. **Estabilizadores de mastocitos.** Estos agentes estabilizan la membrana de los mastocitos, con lo que previenen la degranulación y reducen la afluencia de células inflamatorias, incluidos los eosinófilos,

neutrófilos y monocitos ⁽³²⁾. El cromoglicato disódico al 2 y 4% se considera el fármaco prototipo de este grupo.

4. **Agentes tópicos de acción dual.** Los agentes de acción múltiple, es decir, con efectos antihistamínicos y estabilizadores de mastocitos, se han convertido en la piedra angular del tratamiento de la CA, siendo estos los más utilizados y recomendados. Los antihistamínicos comercializados como fármacos de acción dual son: Azelastina, Epinastina, Ketotifeno y Olopatadina. Presenta la ventaja de su rápida acción sobre los síntomas, debido a su poder antihistamínico, con una administración de 2 veces al día.
5. **Corticoides tópicos.** Los corticoides esteroides tópicos son de los fármacos más eficaces para controlar los signos y síntomas de la conjuntivitis alérgica, inhibiendo la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos al bloquear la fosfolipasa A. Estos fármacos no actúan eficazmente en la fase temprana de la reacción alérgica, pero suprimen la fase tardía mediante la inhibición de la producción o la liberación de mediadores inflamatorios ⁽³³⁾; se utilizan preferentemente en los síntomas refractarios, ya que debido a sus efectos secundarios no son fármacos de primera elección.

Tratamiento sistémico

1. **Antihistamínicos orales.** se utilizan frecuentemente como terapia de primera línea en pacientes CA que padecen rinitis o sinusitis concomitante. Reducen eficazmente el prurito ocular, bloqueando los síntomas inducidos por la histamina por interacción con los receptores H1, presentes en las terminaciones nerviosas (reducen la sensación de prurito) y en los vasos sanguíneos (reducen el edema y vasodilatación). Los antihistamínicos sistémicos de segunda generación (Rupatadina, Bilastina, Cetirizina, Desloratadina, Fexofenadina, Levocetirizina, Loratadina, Mixolastina) han demostrado mediante ensayo clínico su eficacia frente al placebo y su seguridad.
2. **Antagonistas de los receptores de los leucotrienos.** Este tipo de fármaco, principalmente Montelukast, es utilizado en asma y rinitis alérgica. Su papel en el control de los síntomas de la CA ha sido revisado en un metaanálisis y se demuestra que Montelukast puede ser eficaz sobre los síntomas oculares en pacientes adultos con conjuntivitis alérgica estacional (CAE) comparado con placebo, aunque menos eficaz que los antihistamínicos orales ⁽³⁴⁾.

Inmunoterapia alérgeno específica

La inmunoterapia alérgeno-específica ha demostrado ofrecer una mejoría de signos y síntomas de la conjuntivitis alérgica, utilizada tanto por vía subcutánea como sublingual, con un efecto que persiste aun después de haber suspendido el tratamiento ⁽³⁵⁾. Recientemente, se ha publicado un metaanálisis ⁽³⁶⁾ con 19 ensayos clínicos, donde se concluye que la inmunoterapia sublingual comparada con el placebo resulta efectiva para reducir los síntomas oculares en sujetos con rinoconjuntivitis o conjuntivitis alérgica.

Bibliografía

1. Sánchez-Hernández MC, Montero J, Rondon C, et al. Documento de Consenso sobre Conjuntivitis Alérgica (DECA). *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015; Vol. 25(2): 94-106.
2. Leonardi A, Bogacka E, Fauquert JL, et al. Ocular allergy: recognizing and diagnosing hypersensitivity disorders of the ocular surface. *Allergy*. 2012;67:1327-37.
3. M.C. Sánchez-Hernández, M.E. Velázquez Amor, D. Pérez-Formigo. Tratado de Alergología, volumen 1, 2da. Edición 2016.
4. Bogacka E. Epidemiologia alergicznych chorób oczu [Epidemiology of allergic eye diseases]. *Pol Merkur Lekarski*. 2003 Jun; 14(84):714-5.
5. Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J; ISAAC Phase Three Study Group. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy*. 2009; 64(1):123-48.
6. Mallol J, Crane J, Mutius von E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A, et al. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013; 41:73-85.

7. Singh K, Bielory L, Hackensack NJ, Newark NJ: Epidemiology of ocular allergy symptoms in United States adults (1988-1994). *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007; 98:A22:34.
8. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujinzeel – Koomen C, Dreborg S, Haahtela T et al. Una nomenclatura revisada para alergia. Una declaración de posición de EAACI del grupo de trabajo de nomenclatura de EAACI. *Allergy* 2001 ; 56 : 813 - 824
9. Leonardi A, Bogacka E, Fauquert JL, Kowalski ML, Groblewska A, Jedrzejczak-Czechowicz M, Doan S, Marmouz F, Demoly P, Delgado L. Ocular allergy: recognizing and diagnosing hypersensitivity disorders of the ocular surface. *Allergy.* 2012 Nov; 67(11):1327-37.
10. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, 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 Apr;63 Suppl 86:8-160.
11. Sánchez MC. Protocolos de alergia ocular. Pautas de tratamiento: En:XI Reunion Anual, del Grupo Español de Superficie Ocular y Cornea (GESOC) 2013. Badalona: Euromedice; 2013. p. 7-9.
12. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujinzeel – Koomen C, Dreborg S, Haahtela T et al. Una nomenclatura revisada para alergia. Una declaración de posición de EAACI del grupo de trabajo de nomenclatura de EAACI. *Allergy* 2001 ; 56 : 813 – 824
13. Berdy GJ, Berdy SS. Ocular allergic disorders: disease entities and differential diagnosis. *Curr Allergy Asthma Reports.* 2009; 9: 297-303.
14. Ridolo E, Albertini R, Giordano D, Soliani L, Usberti I, Dall'Aglio PP. Airborne pollen concentrations and the incidence of allergic asthma and rhinoconjunctivitis in northern Italy from 1992 to 2003. *Int Arch Allergy Immunol.* 2007;142:151-7.
15. Schatz M. A survey of the burden of allergic rhinitis in the USA. *Allergy.* 2007;62(Supl 85):9-16.
16. Bielory L, Friedlaender MH. Allergic conjunctivitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2008 Feb;28(1):43-58, vi.
17. Smith AF, Pitt AD, Rodruiguez AE, Alio JL, Marti N, Teus M et al. El impacto económico y en la calidad de vida de la conjuntivitis alérgica estacional en un entorno español. *Ophthalmic Epidemiol* 2005 ; 12 : 233 - 242 .
18. Palmares J, Delgado L, Cidade M, Quadrado MJ, Filipe HP. Conjuntivitis alérgica: un estudio transversal nacional de características clínicas y calidad de vida. *Eur J Ophthalmol* 2010 ; 20 : 257 – 264.
19. Uchio E, Kimura R, Migita H, Kozawa M, Kadonosono K. Aspectos demográficos de las enfermedades oculares alérgicas y evaluación de nuevos criterios de valoración clínica de la alergia ocular. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008 ; 246 : 291 - 296 .
20. M.C Sanchez-Hernandez, M.E. Velazquez Amor, D. Perez-Formigo. Alergia Ocular. Tratado de alergología, 2da. Edición volumen 2016. Volumen 1.
21. Leonardi A. In vivo diagnostic measurements of ocular inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005; 5:464-72.
22. Sanchez-Hernandez MC, Montero J, Rondon C, Benitez del Castillo, JM, Velazquez E, Herreras JM, et al. Consensus documento n allergic Conjunctivitis (DECA). *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015; 25(2):94-106.
23. Bonini S, Sacchetti, Mantelli F, Lambiase A. Clinical grading of vernal keratoconjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007; 7 (5): 436-441.
24. Hodges MG, Keane-Myers AM. Clasificación de alergia ocular. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007; 7:424'8.
25. La Rosa M, Lionetti E, Reibaldi M, Russo A, Longo A, Leonardi S, et al. Allergic conjunctivitis: a comprehensive review of the literatura. *Ital J Pediatr.* 2013; 39: 18-28.
26. Chen JJ, Applebaum DS, Sun GS, Pflugfelder SC. Atopic keratoconjunctivitis: A review. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:569-75.
27. Cameron JA, Al-Rajhi AA, Badr IA. Corneal ectasia in vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology.* 1989; 96: 1615-1623.
28. Bonini S. Atopic keratoconjunctivitis. *Allergy.* 2004 Aug;59 Suppl 78:71-3.
29. La Rosa M, Lionetti E, Reibaldi M, Russo A, Longo A, Leonardi S, et al. Allergic conjunctivitis: a comprehensive review of the literatura. *Ital J Pediatr.* 2013 Mar 14;39:18
30. Bielory L, Katelaris CH, Lightman S. Treating the ocular component of allergic rhinoconjunctivitis and related eye disorders.. *MedGenMed.* 2007;9(3):35-107.
31. Abelson MB, Shetty s, Korchak M, Butrus SI, Smith LM, Advances in pharmaco-therapy for allergic conjunctivitis. *Expert Opin Pharmacother.*2015;16 ((8):1219-31.
32. Bielory L, Meltzer EO, Nichols KK, Melton R, Thomas RK, Bartlett JD. An algorithm for the management of allergic conjunctivitis. *Allergy Asthma Proc.* 2013 Sep-Oct; 34(5):408-20.
33. Ackerman S, Smith LM, Gomes PJ. Ocular itch associated with allergic conjunctivitis: latest evidence and clinical management. *Ther Adv Chronic Dis.* 2016 Jan;7(1):52-67.
34. Gane J, Buckley R. Leukotriene receptor antagonists in allergic eye disease: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol: In practice.* 2013; 1:65-74.
35. Bielory L, Meltzer EO, Nichols KK, Melton R, Thomas RK, Bartlett JD. An algorithm for the management of allergic conjunctivitis. *Allergy Asthma Proc.* 2013 Sep-Oct; 34(5):408-20.
36. Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Koivikko A, Koller D, Norberg LA, Urbanek R et al. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy.* 2006;61(7):855-59.

Conjuntivitis alérgica vista por el Oftalmólogo

Dra. Tania Sarita Almeyda, Dra. Angie de la Mota

La conjuntivitis alérgica es un término que describe un grupo heterogéneo de enfermedades de la superficie ocular. Afecta 20% de la población a nivel mundial y 40% en Norteamérica ⁽¹⁻²⁾.

La prevalencia en países desarrollados ha incrementado durante las últimas décadas ⁽⁴⁾. La hipótesis de la higiene sugiere que la reducción del alérgeno durante la infancia puede contrarrestar el equilibrio de las células T. Otras teorías incluyen la influencia genética, incremento de la industrialización y contaminación ⁽³⁾. Los síntomas pueden afectar de manera significativa la calidad de vida, al impedir realizar actividades cotidianas, sociales e incluso la productividad escolar y laboral.

El impacto financiero de las alergias en el sistema de salud ha aumentado sustancialmente. Se estima que el gasto para los medicamentos recetados en los Estados Unidos es de 1.5 billones de dólares ⁽⁴⁾. La enfermedad alérgica debe ser identificada y tratada de manera multidisciplinaria tanto por alergista, pediatra y oftalmólogo.

Se define como alergia ocular a la enfermedad inflamatoria de la superficie ocular, frecuentemente recurrente, en la cual la hipersensibilidad tipo 1 constituye el mecanismo patofisiológico, y puede estar asociada a otro tipo de reacción de hipersensibilidad ⁽⁵⁾.

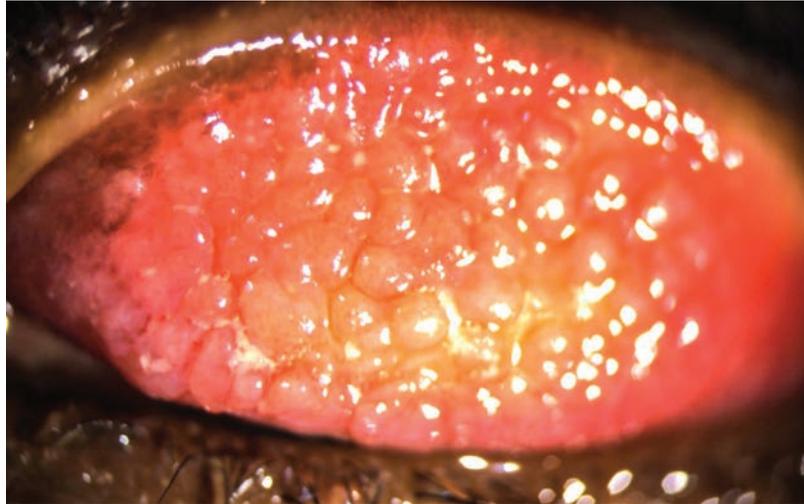
Usualmente se asocia a rinitis alérgica y asma.

Clasificación

El consenso latinoamericano de alergia apoyado en la propuesta de la sociedad internacional de inflamación ocular y basado en el tipo de respuesta inmune la clasifica en 3 grupos: Mediado por IgE (Conjuntivitis alérgica estacional y Conjuntivitis alérgica perenne), mediada o no por IgE (Queratoconjuntivitis vernal y Queratoconjuntivitis atópica) y ocasionada por una reacción de hipersensibilidad no alérgica, es decir, no mediada por IgE (Conjuntivitis papilar gigante y Blefaroconjuntivitis de contacto) ⁽⁵⁾.

Conjuntivitis alérgica estacional (CAE)

Es la conjuntivitis alérgica más frecuente. Los alérgenos más frecuentes son: polen de árboles y de hierbas. Presenta picos en primavera y verano y se asocia a síntomas nasales y/o faríngeos, atopia y asma ⁽⁶⁾. El síntoma característico es la picazón periocular o sensación de quemazón intermitente. Sin embargo, son comunes: lagrimeo, fotofobia, hiperemia, edema palpebral y la hipertrofia papilar (Ver Fig 1)

Figura 1. Hipertrofia papilar

Conjuntivitis alérgica perenne (CAP)

Es una reacción mediada por IgE a alérgenos presentes todo el año por lo regular del interior como ácaros de polvo doméstico, caspa de animales, moho y alérgenos fúngicos ⁽⁷⁾. Los signos y síntomas son similares a la CAE pero de manera más crónica. Puede presentar episodios de mejoría o exacerbación dependiendo la exposición al alérgeno como ataques de enrojecimiento ocular transitorio, lagrimeos, ardor, hiperemia conjuntival, estornudos y secreción nasal.

Tratamiento de Conjuntivitis alérgica estacional y perenne

Al elegir una terapia médica, es importante recordar que la eficacia de cada medicamento varía de un paciente a otro. La selección de un medicamento antialérgico debe basarse en la gravedad de los síntomas y la duración de la alergia ⁽³⁾.

Tratamiento:

- Lágrimas artificiales, para los síntomas leves, ayuda a evitar el desarrollo de defectos epiteliales corneales.
- Estabilizadores de mastocitos (cromoglicato de sodio, nedocromil sódico, lodoxamida), se pueden usar por largos períodos.
- Antihistamínicos (Emedastina, Epinastina, Levocabastina, Bepotastina).
- Antihistamínicos de doble acción y estabilizadores de mastocitos (Azelastina, Ketotifeno, Olopatadina) actúan rápidamente y a menudo son muy efectivos en las exacerbaciones. ⁽¹³⁾.
- Preparación combinada de un antihistamínico y un vasoconstrictor (Antazolina y Xilometazolina).
- Antiinflamatorios no esteroideos, como el Diclofenac que puede proveer alivio sintomático y ha demostrado ser efectivo en la reducción del picor, lagrimeo y fotofobia ⁽¹³⁾.
- Esteroides tópicos como el acetato de prednisolona es muy beneficioso para controlar los signos y síntomas. El Loteprednol 0.2% es eficaz en el tratamiento de la conjuntivitis alérgica estacional. En un estudio retrospectivo, el Loteprednol 0.2% fue bien tolerado sin presentar reportes de reacciones adversas en pacientes tratados para conjuntivitis alérgica estacional y perenne.
- Antihistamínicos orales: la Difenhidramina y Loratadina.

Queratoconjuntivitis vernal (QCV)

Es una forma persistente y severa de alergia ocular que afecta individuos con predisposición de atopia. La presentación de la enfermedad es por lo general antes de los 10 años con resolución del cuadro a finales de la pubertad. Existe una predilección por el género masculino en individuos jóvenes, pero esta relación se iguala a medida que avanza la edad.

En 50% de los casos se asocia a una reacción de hipersensibilidad por IGE, asociado a una respuesta mediada por células T y citoquinas como IL-4 y 5 con infiltración masiva de eosinófilos ⁽⁷⁾. Los hallazgos clínicos característicos son: prurito intenso, lagrimeo y fotofobia.

A nivel tarsal se evidencia respuesta de hipertrofia papilar con apariencia de empedrado (lo que se conoce como papilas en empedrado), esto asociado a mucosidad viscosa.

Se clasifica en QCV palpebral, limbal y mixta. La forma palpebral involucra tarso superior de la conjuntiva y puede asociarse con enfermedad corneal. La forma limbal se caracteriza por puntos de Horner Tantras, los cuales son múltiples infiltrados gelatinosos translúcidos, constituidos por aglomeración de células epiteliales eosinófilos. La forma mixta tiene características de la palpebral y limbal.

El diagnóstico es clínico. Los eosinófilos pueden ser muy abundantes en el raspado conjuntival. A nivel corneal podemos encontrar queratitis puntata, erosiones epiteliales y ulceración.

Cuando esto ocurre se llama úlcera en escudo (Ver Fig 2).

Figura 2. Úlcera en escudo.



Queratoconjuntivitis atópica (QCA)

Es una inflamación persistente, bilateral y crónica que afecta los párpados, conjuntiva y ocasionalmente la córnea. Se considera la manifestación ocular de una respuesta inmune compleja asociada a dermatitis atópica y otros trastornos alérgicos como rinitis y asma.

Los signos y síntomas se relacionan a activación de células T, mastocitos y eosinófilos ⁽⁸⁾.

El inicio de la enfermedad ocurre entre la segunda y quinta década de la vida.

Los síntomas se encuentran presentes durante todo el año con mayor exacerbación en invierno y verano. Picazón, escozor y quemazón son los síntomas principales. Otros menos característicos son lagrimeo, descarga mucoide, enrojecimiento, fotofobia y dolor ⁽⁹⁾.

La blefarokonjuntivitis es una de las manifestaciones iniciales. Encontramos engrosamiento, fibrosis y fisura a nivel palpebral. Un signo patognomónico es la línea de Dennie Morgan, la cual es una doble cresta en piel de párpado infraorbitario, causada por engrosamiento.

A nivel corneal, lo más frecuente son las erosiones epiteliales puntiformes. Los defectos epiteliales persistentes, cicatrización corneal y neovascularización son las principales causas de disminución de la visión. Se describe también: Queratocono (Ver Fig 3) y queratitis por herpes simple.

Figura 3. Queratocono



Tratamiento de Queratoconjuntivitis Vernal (QCV) y Queratoconjuntivitis Atópica (QCA)

El manejo de ambas patologías es similar, aunque la Queratoconjuntivitis Atópica (QCA) es la que menos responde al tratamiento y requiere un tratamiento más prologado e intensivo ⁽³⁾. Es de suma importancia una buena historia clínica en las QCA.

Medidas generales

- Evitar el alérgeno. Es importante interconsulta con el médico alergista.
- Compresas frías.
- La reubicación en un clima fresco y seco.
- Higiene de los párpados, ya que puede asociarse a blefaritis por estafilococo.
- Uso de lentes de contacto, se utiliza para ayudar a la curación de los defectos epiteliales ⁽¹³⁾.

Tratamiento local

- Estabilizadores de mastocitos (Cromoglicato de Sodio, Nedocromil Sódico, Lodaxamida) ⁽⁸⁻⁹⁾.
- Antihistamínicos tópicos (Emedastina, Epinastina, Levocabastina, Bepastina) ⁽¹⁵⁾.

- Combinación de antihistamínicos y vasoconstrictores (Antazolina con Xilometazolina).
- Antihistamínicos de acción combinada estabilizadores de mastocitos (Azelastina, Ketotifeno, Olopatadina)⁽¹⁶⁾.
- La úlcera en escudo corneal es una complicación de QCV que pone en peligro la visión. El tratamiento puede incluir ungüento antibiótico-esteroides y terapia oclusiva.
- AINES, (Ketorolaco, Diclofenac).
- Esteroides tópicos (Fluorometolona 0.1%, Rimexolona 1%, Prednisolona 0.5%, Etabonato De Loteprednol 0.2% y 0.5%, son usados para las exacerbaciones de las conjuntivitis.
- Ungüento de esteroides (hidrocortisona 0.5%), se recomienda para tratar los párpados con QCA.
- Antibióticos, se usa en conjunto con esteroides en las queratopatías severas, para prevenir las infecciones bacterianas.
- Inmunomoduladores (como la Ciclosporina 0.05-2% pueden usarse 2 veces al día), puede indicarse si los esteroides no son efectivos ⁽¹³⁾.
- Inhibidores de la calcineurina, como el Tacrolimus 0.03% en ungüento es efectivo en pacientes con QCA con enfermedad severa de los párpados ⁽¹⁷⁻¹⁸⁾.
- Inyección de esteroides supratarsal (0.5-1.0 ml), puede valorarse en enfermedad palpebral severa; dentro de los más utilizados están: fosfato sódico de Betametasona 4 mg/ml, Dexametasona 4 mg/ml o Triamcinolona 40 mg/ml ⁽³⁾.

Tratamiento sistémico

- Antihistamínicos orales: Foster y Calonge recomiendan el uso de antihistamínicos sistémicos. Los receptores H1, parecen ser los responsables de los síntomas de QCV (14).

Conjuntivitis papilar gigante (CPG)

Esta inflamación no infecciosa de la superficie ocular se incluye en este capítulo a pesar de no ser alérgica, pero por presentar una reacción de hipersensibilidad. Por lo regular, las papilas de la conjuntiva miden menos de 0.3 mm en diámetro. Papilas mayores de este tamaño se consideran gigantes, usualmente de más de 1.0 mm de diámetro.

La CPG se relaciona directamente con la exposición crónica a cuerpos extraños tales como lentes de contacto, prótesis oculares, restos de sutura, cirugía u otros dispositivos oculares.

En etapas tempranas puede cursar asintomática, pero por lo regular refieren sensación de cuerpo extraño y picazón leve. Por lo regular estos síntomas pueden pasar desapercibidos y notarse en etapas más avanzadas cuando ocasiona visión borrosa, aumento de secreciones mucosas e intolerancia al agente causal lo que requiere discontinuar el uso de lente de contacto o retiro de sutura y/o dispositivos oculares ⁽¹⁰⁾.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento de CPG es:

- Remover el estímulo
- Los lentes de contacto deben discontinuarse por varias semanas y deben ser reemplazados ⁽¹³⁾.
- Remover otras causas subyacentes como: exposición de suturas o de cerclaje escleral.
- Evaluación del estatus y del ajuste de la prótesis ocular.

Tratamiento tópico: estabilizadores de mastocitos, antihistamínicos, combinación de antihistamínicos con estabilizador de mastocitos y esteroides tópicos.

Blefarconjuntivitis de contacto (BCC)

Reacción de irritación a diferentes sustancias aplicadas en la piel, alrededor de los párpados y en la conjuntiva. También conocida como conjuntivitis tóxica o medicamentosa. El mecanismo puede ser por una reacción de hipersensibilidad anafiláctica (tipo I) o tardía (tipo IV). Dentro de los medicamentos más frecuentes encontramos: antivirales, antibióticos, antifúngicos, drogas para el glaucoma, anestésicos y preservantes como cloruro de benzalconio. Otras causas: cosméticos o productos para la piel, pelo o agentes lagrimógenos.

Los signos clave en esta entidad son prurito y quemazón intenso. Se caracteriza por edema y enrojecimiento palpebral, descarga mucosa a mucopurulenta, eccema y conjuntivitis papilar.

Diagnóstico

Una historia clínica detallada y un examen físico usualmente son suficientes para diagnosticar este tipo de alergia. Otro apoyo diagnóstico es evaluar la respuesta de antihistamínicos tópicos y/o estabilizadores de mastocitos ⁽¹²⁾.

El tratamiento consiste en suspender el agente responsable; el uso de esteroides tópicos está indicado. Se recomienda cambiar por lubricantes libres de preservantes y cambio a otro tipo de medicamento incluso vía oral si es necesario ⁽¹¹⁾.

Bibliografía

1. Trocme SD, Karan K. Spectrum of ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2002; 29(5):423-7.
2. Rosario N, Bielory L. Epidemiology of allergic conjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011; 11(5):471-6
3. Krashmer, 2011. 3 ed. Mosby. 567
4. Bielory, L. Update o ocular allergy treatment. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3(5):541-543
5. Dos Santos, M. Ocular Allergy Latin American Consensus. *Arq Bras Oftalmol*. 2011; 74 (6) 452-6
6. Bielory L. Allergic and Immunologic disorders of the eye. Part II: Ocular allergy. *Current reviews of allergy and clinical immunology* 2000; 12:1019-1032
7. Leonardi, A. Ocular allergy: recognizing and diagnosing hypersensitivity disorders of the ocular surface. *Allergy* 2012; 67: 1327-1337
8. Leonardi, A. Immunopathogenesis of ocular allergy: a schematic approach to different clinical entities. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2007, 7:429-435
9. Calogne M. Clinical Grading of Atopic Keratoconjunctivitis. *Current Opinión in Allergy and Clinical Immunology* 2007, 7:442-445
10. Sienna Monge. Conjuntivitis alérgica en la infancia. *Revista Alergia México* 2007;54(2):41-53
11. La Rosa M. Allergic conjunctivitis: a comprehensive review of the literature. 2013, 39:18
12. Sánchez Hernández MC. Consensus Document on Allergic Conjunctivitis (DECA). 2015. *J Investig Allergol Clin Immunol*; Vol. 25(2): 94-106.
13. Kanski's Clinical Ophthalmology. 2016. 8va edición. Capítulo 5 (pág144-151).
14. Basic and clinical science course, AAO. 2003-2004. External disease and cornea, sección 8, capítulo 9 (pag 199).
15. Lekhanont K, Park CY, Combs JC, et al. Effect of topical olopatadine and epinastine in the botulinum toxin B-induced mouse model of dry eye. *J Ocul Pharm Ther*. 2007;23(1):83-88
16. Keane-Myers AM, Miyazaki D, Liu G, et al. Prevention of allergic eye disease by treatment with IL-1 receptor antagonist. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40:3041-3046.
17. Donshevik PC, Pearlman D, Pinnas J, et al. Efficacy and safety of ketorolac tromethamine 0.5% and levocabastine 0.05%: a multicenter comparison in patients with seasonal allergic conjunctivitis. *Adv Ther*. 2000;17: 94-102.
18. Ilyas H, Slonim CB, Braswell GR, et al. Long-term safety of loteprednol etabonate 0.2% in the treatment of seasonal and perennial allergic conjunctivitis. *Eye Contact Lens*. 2004;(30):10-13

Importancia de los alérgenos en el asma

Dr. Jose F. Cantillo, Dr. Guillermo Angeles Fernández, Dr. Enrique Fernández-Caldas

Introducción

Los alérgenos son proteínas que tienen la particularidad de inducir la producción de inmunoglobulina E (IgE), unirse a ella y provocar alergia en individuos genéticamente susceptibles (atópicos). Se han planteado dos conceptos que están íntimamente ligados a la definición de alérgeno: la alergenicidad, que es la capacidad de dicha molécula de inducir y de unirse a la IgE¹, y la actividad alérgica que es la capacidad de inducir la respuesta inflamatoria en individuos genéticamente susceptibles². La actividad alérgica puede estar o no mediada por la IgE, pero en algunos casos las propiedades bioquímicas de los alérgenos, como su actividad enzimática, son determinantes mayores. Históricamente los criterios para aceptar una molécula como alérgeno se enfocaron principalmente en la alergenicidad, por lo que demostrar que una molécula se une a la IgE de pacientes alérgicos es criterio suficiente. La Organización Mundial de la Salud y el subcomité de nomenclatura de alérgenos de la Unión internacional de sociedades inmunológicas (World Health Organization and International Union of Immunological Societies (WHO/IUIS) Allergen Nomenclature Sub-committee) (<http://allergen.org/committee.php>), registra una molécula como alérgeno y le asigna un nombre, a proteínas naturales o recombinantes que han sido caracterizadas por métodos bioquímicos y de biología molecular y que se une a la IgE en individuos que son alérgicos a la fuente natural de la proteína³. Evidentemente, estos criterios están enfocados principalmente en aspectos moleculares de la proteína, y poco en consideraciones clínicas. Sin embargo, los avances en el estudio de estas moléculas han permitido re-evaluar estos criterios y, por consiguiente, han ayudado a evolucionar las herramientas clínicas hacia la Alergología de precisión (Precision Allergology), que consiste en el diagnóstico y tratamiento personalizado, basado en marcadores biológicos, genéticos, epigenéticos y ambientales.

Los alérgenos se nombran oficialmente según la siguiente regla: las tres primeras letras del género, la primera letra de la especie y un número arábigo que se asigna de acuerdo con el orden de su identificación; el mismo número es usado generalmente para designar alérgenos homólogos o de especies relacionadas. Por ejemplo, *Der p 1*, se refiere al primer alérgeno identificado del ácaro *Dermatophagoides pteronyssinus*. Al grupo 1 de los alérgenos de los ácaros pertenecen todos los alérgenos de las diferentes especies de ácaros con similitud en la secuencia de aminoácidos con el *Der p 1*. Desde el punto de vista estructural y funcional, los alérgenos pertenecen a diferentes familias de proteínas y no hay evidencia que ellos tengan características estructurales comunes que explique su papel alérgico. La ruta de exposición, las propiedades aerodinámicas de las partículas que los transportan y factores genéticos son algunas de las características que pueden explicar su alergenicidad⁴. Algunos alérgenos presentan diferentes actividades biológicas tales como, enzimática, inhibidores de enzimas, proteínas estructurales y proteínas de unión a ligandos, entre otras. La actividad de proteasa que presentan varios alérgenos coadyuva a su potencia alérgica.

No se conocen completamente los mecanismos moleculares y celulares que explican la respuesta inmune de tipo alérgica, pero intervienen componentes del sistema inmune innato, adaptativo y también mecanismos no asociados a la respuesta inmune pero que son intrínsecos del alérgeno como su actividad proteasa. Cuando el alérgeno proteasa de cisteína del ácaro *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Der p 1*, es inhalado, induce un ambiente proinflamatorio en las vías aéreas, especialmente la superficie apical de la mucosa⁵. Esta actividad se explica por sus propiedades enzimáticas y la respuesta inmune de tipo Th2 que este activa. Su capacidad de degradar sustratos solubles y provenientes de diversas células como los linfocitos T y B, así como de facilitar el acceso de otros alérgenos al tejido afectado, hacen parte de algunos de los mecanismos que explican sus

propiedades proinflamatorias⁶. Desde el punto de vista inmunológico, cuando un alérgeno entra en contacto con el sistema inmunológico desencadena una respuesta mediada por los linfocitos T y B con producción de anticuerpos principalmente del isotipo IgE. Las clonas de linfocitos T derivadas de individuos atópicos, específicas a los alérgenos son principalmente del fenotipo Th2 y producen IL-2, IL-4, IL-5 e IL-13 pero no IFN-gamma⁷. El papel del componente innato del sistema inmune también juega un papel relevante en la inducción de la respuesta alérgica. Las células linfoides innatas de tipo 2 (Innate lymphoid cells, ILC2) son muy similares a las células T de tipo Th2 y producen IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13, por lo que también generan un ambiente que promueve la respuesta alérgica⁸. La inhalación de alérgenos de ácaros causa broncoconstricción y sibilancia en adultos y niños sensibilizados. Esta respuesta es dependiente de la dosis y puede ser inmediata y tardía.

La predisposición genética (atopia) es un condicionamiento fundamental para la susceptibilidad a padecer enfermedades alérgicas respiratorias, pero estas enfermedades no podrían manifestarse en la ausencia de factores ambientales. Entre estos factores la exposición a alérgenos del ambiente es de primordial importancia.

Las fuentes de alérgenos son muy diversas e incluyen mamíferos, artrópodos, pólenes, hongos, etc.

Alergenos mayores y menores

La epidemiología de los alérgenos es importante porque dicta los parámetros para establecer esquemas de diagnóstico e inmunoterapia adecuados en el manejo de las enfermedades alérgicas. De acuerdo con la prevalencia de reactividad IgE de los alergenitos en poblaciones determinadas, estos se clasifican en alérgenos mayores (reactividad IgE en >50% de una población alérgica a cierta fuente) y menores (<50% de reactividad IgE). Este sistema de clasificación propuesto en 19789 tiene utilidad porque ayuda a establecer la relevancia clínica de los alérgenos con base en su reactividad IgE. Aunque esta clasificación ayuda a definir estrategias de diagnóstico e inmunoterapia que involucren a la mayoría de la población afectada, no siempre está directamente asociada a la relevancia clínica. En algunos pacientes la respuesta alérgica puede estar dirigida principalmente hacia los alérgenos menores. Tal es el caso de las profilinas, presentes en diferentes plantas y muy reconocida dentro del grupo de los alérgenos del césped. Estos alérgenos pueden ser clínicamente relevantes por la respuesta alérgica que inducen y como marcador de severidad¹⁰.

Extracto alérgico

Es la mezcla en solución acuosa de los alergenitos presentes en una fuente natural. Un extracto alérgico estandarizado es aquel que contiene una actividad alérgica definida y cuya producción es uniforme lote a lote. Aunque Los extractos alérgicos actualmente en uso en la práctica clínica contienen todos o la mayoría de los alérgenos presentes en la fuente de origen, en algunos casos unos pocos alergenitos mayores pueden representar el potencial alérgico del extracto completo.

Alérgenos recombinantes

Son proteínas obtenidas mediante clonación del gen que codifica por el alérgeno y su adecuada expresión en un sistema generalmente basado en bacteria o levadura. En esta forma el alérgeno puede ser obtenido individualmente en cantidades ilimitadas y con un alto grado de pureza. La obtención de los alérgenos recombinantes ha permitido plantear novedosas formas de inmunoterapia, estos alérgenos pueden ser diseñados para producir formas “hipoalérgicas” con poca o nula capacidad de unión a la IgE, pero con buena unión a los linfocitos T11. La construcción de moléculas híbridas o de fusión, proteínas mosaico, péptidos acoplados a partículas virales y mutantes con epítopes de unión a IgE modificados, son algunos ejemplos de enfoques dirigidos a reducir la reactividad IgE de proteínas de uso potencial en inmunoterapia alérgeno-específica. Las vacunas basadas en epítopes B contiene péptidos de 20 a 40 aminoácidos de longitud derivados de epítopes de unión a IgE, unidos a una proteína no alérgica que actúa como transportador y que provee los epítopes T necesarios para inducir la respuesta adaptativa protectora¹². Este tipo de estrategia se muestra prometedora, segura y eficaz.

Alérgenos de los ácaros

Los ácaros domésticos constituyen la fuente principal de alérgenos en el polvo de las casas. La actividad alérgica en el polvo de casa fue inicialmente identificada como producto de los ácaros *D. pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae*. Posteriormente, se ha demostrado el papel alérgico de otras especies de ácaros como *Euroglyphus maynei*, *Blomia tropicalis*, *Lepidoglyphus destructor*, *Aleuroglyphus ovatus*, *Acarus siro* y *Tirophagus putrescentiae*^{9,10}. Todas estas especies contribuyen al potencial alérgico del polvo de las casas, presentando diferentes distribuciones por regiones de acuerdo con factores climáticos y geográficos. Las partículas fecales de los ácaros, fácilmente suspendidas y transportadas en el aire, contienen una alta concentración de alérgenos.

Más de una docena de alérgenos de los ácaros han sido caracterizados y agrupados de acuerdo con su similitud estructural y funcional. Entre el 80 y el 90% de los pacientes alérgicos a los ácaros a *D. pteronyssinus* y *D. farinae* tienen IgE específica contra los alérgenos *Der p 1*, *Der f 1* y el alérgeno mayor del *E. maynei*, *Eur m 1*. Estos alérgenos junto con *Lep d 1*, del *Lepidoglyphus destructor* y *Der s 1*, del *Dermatophagoides siboney*, son los alérgenos caracterizados del grupo 1.

Der p 1 es una cisteína proteasa. Esta actividad enzimática ha sido señalada como uno de los factores que contribuye a su potencial alérgico y proinflamatorio. En cultivo de células epiteliales humanas y aplicación directa sobre tejido bronquial bovino el *Der p 1* produce, debido a la actividad proteolítica, separación de las células epiteliales. También produce aumento de la permeabilidad de la mucosa bronquial permitiendo el paso de macromoléculas como la albúmina. Estos efectos facilitarían no solo su presentación antigénica sino también la de otros aeroalérgenos. La potencia alérgica del *Der p 1* ha sido también asociada a los siguientes efectos producto de la actividad enzimática: la ruptura de la alfa 1- antitripsina, un protector natural de la mucosa bronquial; ruptura selectiva del receptor de baja afinidad de la IgE, lo que elimina mecanismos reguladores que controlan la síntesis de IgE y conduce a aumentar la respuesta alérgica; ruptura de la subunidad alfa del receptor de la IL 2 (CD25), lo cual favorece el desvío de la respuesta inmunológica hacia el perfil T2 (alérgico)¹¹. *Der p 1* y *Der p 9*, un alérgeno con actividad de colagenasa, en cultivo de células epiteliales bronquiales humanas inducen la liberación de IL 8, IL 6 y GM-CSF, lo cual puede contribuir a la acumulación de las células proinflamatorias: neutrófilos, eosinófilos y linfocitos¹².

Aproximadamente el 80% de los pacientes alérgicos a los ácaros tiene IgE específica contra los alérgenos del grupo 2 (*Der p 2* y *f 2*). Entre el 60 y 80% de pacientes alérgicos a *Dermatophagoides* presentan IgE contra los alérgenos del grupo 3, los cuales tienen actividad de tripsina. El *Der p 4* tiene actividad de amilasa. El *Der p 5* tiene una frecuencia de reactividad del 60% en los asmáticos alérgicos¹³. *Der p 6* y *Der f 6* son proteasas de serina. La actividad biológica de *Der p 7* no se conoce con claridad. *Der p 8* es una Glutathione S transferasa con frecuencias de reactividad que oscilan entre 65 y 96% en Malasia, Singapur y Taiwán¹⁴, lo que sustenta su relevancia clínica. *Der p 9* tiene actividad de colagenasa, *Der p 10* y *Der f 10* son tropomiosinas¹⁵. Las tropomiosinas de diferentes orígenes tienen una estructura y función bastante conservada. Es la responsable de la reactividad cruzada entre moluscos, crustáceos, cucaracha y ácaros¹⁶. *Der f 11* tiene actividad de paramiosina. También se han descubierto mediante clonaje molecular varios alérgenos en el género *Dermatophagoides*; *Der 14* con actividad parecida a la proteína apoliporfirina, un alérgeno de unión al calcio y un alérgeno semejante a la gelsolina.

El ácaro *B. tropicalis* tiene más de veinte alérgenos, varios de los cuales han sido clonados y caracterizados; *Blo t 5*, presenta un 38.4% de similitud en la secuencia de aminoácidos con el *Der p 5*^{17,18}. *Blo t 12*, no presenta homología con otros alérgenos y tiene una frecuencia de reactividad del 50%¹⁹. *Blo t 13* pertenece estructural y funcionalmente a la familia de proteínas que se unen a ácidos grasos^{20,21}. *Blo t 2* es una proteína de reconocimiento de lípidos al cual algunos alérgicos están sensibilizados exclusivamente, por lo que se recomienda tener en cuenta en esquemas de diagnóstico personalizado²².

Más recientemente se ha clonado un alérgeno en el ácaro *Acarus siro* y en el *Lepidoglyphus destructor*, los cuales son homólogos con el *Blo t 13*²³. Estos alérgenos tienen una frecuencia de reactividad entre el 11 y 23% en alérgicos.

Alérgenos de mamíferos

El perro y el gato son la principal fuente de alérgeno derivada de los animales domésticos. En estos mamíferos los alérgenos se encuentran principalmente en la saliva, el epitelio y el pelo. Una gran proporción de esos alérgenos se encuentran dispersos en el aire en partículas menores de 2,5µ de diámetro. Los alérgenos se han detectado en escuelas y casas donde no hay gatos ni perros debido a que son transportados adheridos a vestidos de personas que han estado en contacto con estas mascotas^{28,29}.

La producción del alérgeno mayor del gato, *Fel d 1*, parece estar bajo control hormonal ya que los gatos machos producen mayores niveles de *Fel d 1* que las hembras. Los alérgenos de la rata y del ratón se encuentran principalmente en la orina. El alérgeno mayor del ratón, *Mus m 1* representa más del 90% de las proteínas presentes en la orina del ratón. Los alérgenos de la rata *Rat n 1* y *Rat n 2*, tienen un 60% a un 70% de homología con *Mus m 1*. Estos alérgenos pertenecen a la familia de las lipocalinas, proteínas con actividad transportadoras de lípidos y feromonas. Otras lipocalinas alergénicas en mamíferos son: *Bos d 2* y *Bos d 5* en el ganado, *Equ c 1* y *Equ c 2* en el caballo, *Can f 1* y *Can f 2* en el perro²⁴.

Alérgenos de las cucarachas

Las cucarachas son una fuente importante de alérgenos, los cuales se encuentran mayoritariamente en el cuerpo y las heces. Tres especies de cucarachas, *Blatella germanica*, *Periplaneta* y *Blatella orientalis*, son las más frecuentes en el interior de las viviendas. La acumulación de alérgenos de cucaracha en las casas ocurre principalmente en la cocina, aunque cantidades importantes también se encuentran en otras áreas. *Bla g 1* y *Bla g 2*, son los alérgenos de *B. germanica* de mayor importancia clínica, otros alérgenos caracterizados son *Bla g 4* una lipocalina, *Bla g 5* homólogo a la glutatión S transferasa y *Bla g 6*. En la *Periplaneta americana* han sido clonados *Per a 7* una tropomiosina, *Per a 3* y *Per a 1*. La sensibilización a los alérgenos de cucaracha es más frecuente en zonas urbanas que en zonas rurales.

Alérgenos de los hongos

Los alérgenos de los hongos son glicoproteínas solubles en agua, algunos de ellos con actividad enzimática. Se encuentran principalmente en las esporas y en menor cantidad en los micelios. Las esporas de los hongos son dispersadas en el aire por el viento, lo cual facilita la exposición a los alérgenos. Los hongos más comunes en el interior de las viviendas son del género *Alternaria*, *Cladosporium*, *Aspergillus*, *Penicillium* y *Candida*. Los lugares favoritos para el crecimiento doméstico de los hongos son depósitos de alimentos, alfombras húmedas y contenedores de basura. Los sustratos orgánicos como la madera y el mimbre son también rápidamente colonizados. El crecimiento de los hongos es fácilmente propiciado en casas húmedas, en paredes de sótanos, cortinas de los baños y uniones de las tuberías. Varios alérgenos del género *Penicillium* y *Aspergillus* como *Pen c 13* (*P. citrinum*), *Pen n 13* y *Pen n 18* (*P. notatum*), *Asp f 13* y *Asp f 18* (*A. fumigatus*), *Asp n 18* (*A. niger*) y *Asp fl 13* (*A. flavus*) tienen actividad enzimática²⁵.

Alérgenos de los pólenes

Los pólenes contienen una gran variedad de alérgenos. Los granos de polen son mayores de 12 µm. Sin embargo, sus alérgenos pueden encontrarse en el ambiente asociados con partículas iguales o menores a 1µ. Los alérgenos son fácilmente liberados de los granos de pólenes hidratados. Los ataques de asma frecuentemente presentados después de períodos de lluvias fuertes pueden deberse a que la exposición de los granos de pólenes al agua produce la expulsión de material intracelular de tamaño respirable rico en alérgenos²⁶. Los pólenes de las gramíneas, árboles y malezas son las principales fuentes de alérgenos. Las especies de gramíneas con importancia alergénica son: *Cynodon dactylon* ("Bermuda grass"), *Phleum pratense* ("Timothy grass"), *Poa pratensis* ("Kentucky bluegrass") y *Lolium perenne* ("ryegrass"). Los alérgenos de los pólenes de diferentes gramíneas se han clasificado sobre la base de sus similitudes fisicoquímicas e inmunoquímicas

en grupos 1, 2, 3, 4, 9, 10 y profilina. Los principales pólenes de malezas o plantas ruderales asociados con alergias respiratorias son los derivados de *Ambrosia artemisiifolia*, *Ambrosia trifida*, *Artemisia vulgaris*, *Parietaria officinalis* y *Parietaria judaica*. En la *Ambrosia artemisiifolia*, conocida como Short ragweed se han caracterizado los alérgenos mayores *Amb a 1* y *Amb a 2*.

Los alérgenos derivados de los pólenes de los árboles *Betula verrucosa*, *Carpinus betulus*, *Alnus glutinosa*, *Corylus avellana*, *Quercus alba* y *Cryptomeria japonica* son de especial importancia debido a la alta frecuencia de sensibilización en algunas poblaciones. El alérgeno mayor de *Betula verrucosa*, *Bet v 1*, presenta alta homología con las secuencias aminoterminal de *Aln g 1*, *Cor a 1*, *Car b 1* y *Que a I* (alérgenos principales de *Alnus glutinosa*, *Corylus avellana*, *Carpinus betulus* y *Quercus alba*, respectivamente). *Bet v 2* es una profilina. Esta proteína pertenece a una familia de panalérgenos presente en diferentes especies de plantas²⁷.

Los mosquitos como fuente de alérgenos

Históricamente la alergia al mosquito se asocia a una serie de signos y síntomas mediados por la IgE, inducidos por componentes salivares del insecto que son inyectados en la piel durante la picadura³⁴. Sin embargo, se plantea que componentes del cuerpo de los mosquitos pueden permanecer suspendidos en el aire o hacer parte del polvo de las casas después de morir, de donde los habitantes podrían inhalar sus componentes y desarrollar alergias respiratorias como la rinitis y el asma^{35,36}. *Aedes aegypti* es uno entre más de 3000 especies de mosquito que evolucionó dando lugar a una subespecie cuyo hábitat es compartido con el humano, haciendo altamente probable la exposición a sus alérgenos. Aed a 5 (proteína de unión a calcio sarcoplásmico), Aed a 6 (porina), Aed a 7 (función desconocida), Aed a 8 (Heat Shock cognate protein-70), Aed a 10 (tropomiosina)³⁷ y Aed a 11 (proteasa de aspártico lisosomal) son alérgenos de *A. aegypti* actualmente reconocidos por el subcomité de nomenclatura de alérgenos de la WHO/IUIS³⁸. Varios de los alérgenos de este mosquito tienen reactividad cruzada con homólogos de otros artrópodos^{39,40}. Se anticipa que estas moléculas son importantes en las enfermedades alérgicas en regiones donde este insecto es abundante y un alto porcentaje de alérgicos tiene IgE específica contra sus alérgenos. No se han descrito alérgenos del cuerpo en otras especies de mosquito.

Reactividad cruzada entre los alérgenos

Muchas personas alérgicas a los ácaros presentan sensibilización a múltiples especies, lo cual puede deberse a la reactividad cruzada de determinantes alergénicos comunes entre las especies comprometidas en la respuesta alérgica. Entre *D. pteronyssinus* y *D. farinae* existe un alto grado de reactividad cruzada, lo cual se refleja en el hecho que los individuos alérgicos a los *Dermatophagoide*s presentan sensibilización a ambas especies. Por otro lado, la reactividad cruzada entre los ácaros piroglífidos y no-piroglífidos es mínima o nula²⁸.

B. tropicalis presenta una mínima reactividad cruzada con los *Dermatophagoide*s²⁹. Estudios de provocación nasal demostraron que *B. tropicalis* tiene capacidad de inducir una respuesta alérgica específica³⁰. Existe una reactividad cruzada cercana al 30 % entre *B. tropicalis* y *D. pteronyssinus*, la cual se debe principalmente a los alérgenos del grupo 5. La mayoría de los alérgenos de estas dos especies son especie-específicos, por lo cual se hace necesario incluir los alérgenos de *B. tropicalis* en el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades alérgicas respiratorias en el trópico, donde ambos ácaros son abundantes.

El concepto de panalérgeno, inicialmente señalado para describir la reactividad cruzada mediada por las profilinas presentes en pólenes de diferentes especies de plantas, frutas y el humano, se ha planteado más recientemente para alérgenos presentes en distintas fuentes pero que tienen alguna función biológica común como las tropomiosinas y las proteínas que confieren resistencia a enfermedades en las plantas⁴⁴. En invertebrados la tropomiosina tiene un importante papel alergénico siendo responsable de la reactividad cruzada entre crustáceos, moluscos, insectos y ácaros. Epítopes inmunodominantes en el alérgeno del camarón (Pen a 1) tienen

regiones equivalentes en Tropomiosina de otros invertebrados. Debido a que es una proteína con actividad alérgica en muchas especies de invertebrados la Tropomiosina se plantea como un pan-alérgeno.

La albúmina es un alérgeno de reactividad cruzada importante. Experimentos de ELISA indican que la albúmina del perro, del gato y la albúmina humana tienen epítopes comunes. El alérgeno del perro, Can d 3, tiene 86 y 79 % de identidad en la secuencia de aminoácidos con la albúmina del gato y del humano, respectivamente⁴⁵.

La asociación entre la alergia al látex y a las frutas, como el banano, el kiwi y el aguacate ha sido reportada frecuentemente dando lugar al llamado Síndrome Latex-Frutas. Este fenómeno se debe a un alérgeno con función de endoquitinasa, una enzima que confiere defensa contra hongos y otros patógenos en las plantas, que tiene estructura antigénica compartida con el alérgeno mayor del látex (la heveína) a nivel del dominio de unión a quitina⁴⁶.

Exposición a los alérgenos y asma

La relación entre exposición a los alérgenos y síntomas asmáticos es compleja. Sin embargo, en algunos estudios se ha observado una buena relación entre niveles de alérgenos en el ambiente y síntomas asmáticos.

Por lo general, la cuantificación de los alérgenos de los ácaros en el ambiente se realiza mediante el uso de Anticuerpos monoclonales contra los alérgenos mayores de las especies de *Dermatophagoides spp.*, Der p 1, Der f 1 y Der p 2 más Der f 2. La exposición a niveles de *Der p 1* mayores de 2 µg/g de polvo es un factor de riesgo para la sensibilización y que niveles mayores de 10 µg/g es un factor de riesgo para presentar ataques agudos de asma. Sin embargo, la sensibilización y el asma pueden ocurrir a niveles menores de 2 µg/g polvo. La exposición a 10 µg/g o más de *Der p 1* en los primeros años de vida aumenta por un factor de cuatro el riesgo de desarrollar asma. En el trópico la fauna acarológica es muy diversa debido a las condiciones climáticas muy favorables para el crecimiento de los ácaros. En esta región, además de los alérgenos de los *Dermatophagoides*, los niveles de alérgenos de otras especies de ácaros pueden desempeñar un papel importante para la sensibilización y síntomas alérgicos⁴⁷. En el trópico los niveles de los alérgenos de los ácaros no presentan fluctuaciones importantes con los cambios en las estaciones climáticas, observándose niveles relativamente altos durante todo el año. Por lo tanto, los niveles de alérgenos de diferentes especies deben tenerse en cuenta para evaluar el riesgo de presentar alergias respiratorias. Se ha demostrado que en el trópico y subtropical la sensibilización a los alérgenos de los ácaros confiere un mayor riesgo a presentar ataques agudos de asma tanto en niños como en adultos, haciendo necesario un tratamiento de urgencias^{48,49}.

Para cuantificar los alérgenos de las cucarachas hoy se usa el ELISA que cuantifica los alérgenos mayores de la *Blattella germanica*, Bla g 1 y Bla g 2. El polvo de gavetas y pisos de cocina contiene 50 veces más cantidad de alérgeno de cucaracha que el polvo del dormitorio y de los muebles. La sensibilización y exposición a los alérgenos de la cucaracha es un factor de riesgo importante para asma en niños de bajo nivel socioeconómico. Niveles de *Bla g 2* mayores de 2 unidades por gramo en muestras de polvo de casa se han propuesto como niveles que producen sensibilización en individuos genéticamente predispuestos³¹. Niveles de 1 U/g gramo de polvo, o mayores, identifican un ambiente donde personas alérgicas a las cucarachas presentan riesgo para sensibilización y síntomas.

Hasta 2 mg de *Fel d 1* por gramo de polvo se han detectado en muestras de polvo de casa. En aulas se han encontrado niveles de alérgenos de gato y perro en mayores cantidades a los encontrados en casas de familias que no tienen estos animales. Se han reportado niveles de *Fel d 1* en alfombras de escuelas hasta 11 veces mayores que en los pisos de casas sin alfombras. Lo anterior indica que los alérgenos fueron transportados a la escuela por los alumnos que estuvieron en contacto con gatos en sus casas. Gelber et al. demostraron que 8 microgramos de *Fel d 1* por gramo de polvo pueden provocar asma en individuos sensibilizados al gato⁵⁰.

Medidas de control ambiental para alérgenos

- Eliminar almohadas viejas, alfombras, cortinas, juguetes de felpa y libros del cuarto.
- No instalar alfombras fijas en la casa ni en el dormitorio.

- Forrar colchón y almohadas con forros de plástico
- Lavar las almohadas, cubrelechos y sábanas semanalmente a 55° C.
- Usar acaricidas sobre las alfombras cuando no se puedan eliminar.
- Limpiar con aspiradora semanalmente las alfombras y muebles de lona.
- Usar insecticida para controlar las cucarachas y mejorar condiciones higiénicas.
- Disminuir la humedad absoluta y relativa por debajo de 7 g/Kg y < 50%, respectivamente.

Bibliografía

1. Caraballo L, Valenta R, Acevedo N, Zakzuk J. Are the Terms Major and Minor Allergens Useful for Precision Allergology?. *Front Immunol.* 2021;12:651500. Published 2021 Mar 8. doi:10.3389/fimmu.2021.
2. Caraballo L, Valenta R, Puerta L, Pomes A, Zakzuk J, Fernandez-Caldas E, et al. The allergenic activity and clinical impact of individual IgE-antibody binding molecules from indoor allergen sources. *World Allergy Org J.* (2020) 13:100118.
3. Goodman RE, Breiteneder H. The WHO/IUIS Allergen Nomenclature. *Allergy.* 2019 Mar;74(3):429-431.
4. Chapman MD, Smith A, Vailes L, Aruda LK, Dhanaraj V, Pomés A. Recombinant allergens for diagnosis and therapy of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:409-418.
5. Chevigné A, Jacquet A. Emerging roles of the protease allergen Der p 1 in house dust mite-induced airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Aug;142(2):398-400.
6. Jacquet A. The role of innate immunity activation in house dust mite allergy. *Trends Mol Med* 2011; 17:604-11.
7. Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more: *Immunology Today* 1996;17:138-46.
8. Pasha MA, Patel G, Hopp R, Yang Q. Role of innate lymphoid cells in allergic diseases. *Allergy Asthma Proc.* 2019 May 1;40(3):138-145.
9. Lowenstein H. Quantitative immunoelectrophoretic methods as a tool for the analysis and isolation of allergens. *Progress Allergy.* (1978) 25:1-62
10. Rodríguez Del Río P, Díaz-Perales A, Sánchez-García S, Escudero C, Ibáñez MD, Méndez-Brea P, Barber D. Profilin, a Change in the Paradigm. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2018;28(1):1-12
11. Valenta R, Campana R, Focke-Tejkl M, Niederberger V. Vaccine development for allergen-specific immunotherapy based on recombinant allergens and synthetic allergen peptides: Lessons from the past and novel mechanisms of action for the future. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Feb;137(2):351-7.
12. Marth K, Breyer I, Focke-Tejkl M, Blatt K, Shamji MH, Layhadi J, Gieras A, Swoboda I, Zafred D, Keller W, Valent P, Durham SR, Valenta R. A nonallergenic birch pollen allergy vaccine consisting of hepatitis PreS-fused Bet v 1 peptides focuses blocking IgG toward IgE epitopes and shifts immune responses to a tolerogenic and Th1 phenotype. *J Immunol.* 2013 Apr 1;190(7):3068-78.
13. Puerta L, Fernández-Caldas E, Lockey RF, Caraballo LR. Mite allergy in the tropics: Sensitization to six domestic mite species in Cartagena, Colombia. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1993;3:198-204.
14. Luczynska CM, Griffin P, Davies RJ, Topping MD. Prevalence of specific IgE to storage mites (*A. siro*, *L. destructor*, and *T. longior*) in an urban population and cross-reactivity with the house dust mite (*D. pteronyssinus*). *Clin Exp Allergy* 1990;20:403-406.
15. Shakib F, Sculz O, Sewell H. A mite subversive: cleavage of CD23 and CD25 by Der p 1 enhances allergenicity. *Immunology Today* 1998;19:313-316.
16. King C, Brennan S, Thompson PJ, Stewart GA. Dust mite proteolytic allergens induce cytokine release from cultured airway epithelium. *J Immunol* 1998;161:3645-3651.
17. Lin KL, Hsieh KH, Thomas WR, Chiang BL, Chua KY. Characterization of Der p V allergen, cDNA analysis, and IgE-mediated reactivity to the recombinant protein. *J Allergy Clin Immunol.* 1994 Dec;94(6 Pt 1):989-96.
18. Zakzuk, J. Lozano, A. Caraballo, L. 2021. Allergological Importance of Invertebrate Glutathione Transferases in Tropical Environments. *Front. Allergy*, 14 June 2021
19. Thomas WR, Smith W. Towards defining the full spectrum of important house dust mite allergens. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1583-1587.
20. Reese G, Ayuso R, Lehner S. Tropomyosin: An Invertebrate Pan-Allergen. *Int Arch Allergy Clin Immunol* 1999;119:247-258.
21. Arruda LK, Fernández-Caldas E, Naspitz CK, Montealegre F, Chapman MD. Molecular cloning of *Blomia tropicalis* allergen *Blo t 5* and its sequence homology to *D. pteronyssinus* *Der p 5*. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:205.
22. Caraballo L, Mercado D, Jiménez S, Moreno L, Puerta L, Chua K. Analysis of the cross-reactivity between BtM and Der p 5, two group 5 recombinant allergens from *Blomia tropicalis* and *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp). *J Allergy Clin Immunol* 1998;117:38-45.

23. Puerta L, Caraballo L, Fernández-Caldas E, Avjioglu A, Marsh DG, Lockey RF, Dao ML. Nucleotide sequence analysis of a complementary DNA coding for a *Blomia tropicalis* allergen J Allergy Clin Immunol 1996;98:932-937.
24. Caraballo L, Puerta J, Jiménez S, Martínez B, Mercado D, Avjioglu A, Marsh D. Cloning and IgE Binding of a Recombinant Allergen from the Mite *Blomia tropicalis*, homologous with Fatty Acid-binding Proteins. Int Arch Allergy Immunol 1997;112:341-347
25. Puerta L, Kennedy M, Jiménez S, Caraballo L. Structural and Ligand Analysis of Recombinant Blo t 13 Allergen from *Blomia tropicalis* mite, a Fatty acid Binding Protein. Int Arch Allergy Immunol 199;119:181-184.
26. Pinheiro CS, Silva ES, de Andrade Belitardo EMM, Pacheco LGC, Aguiar ERGR, Alcantara-Neves NM, Gadermaier G, Ferreira F. En route to personalized medicine: uncovering distinct IgE reactivity pattern to house dust mite components in Brazilian and Austrian allergic patients. Clin Transl Allergy. 2021 Mar;11(1):e12004.
27. Eriksson T, Whitley P, Johansson E, van Hage-Hamsten M, Gafvelin G. Identification and characterization of two allergens from the dust mite *Acarus siro*, homologous with fatty acid-binding proteins. Int Arch Allergy Clin Immunol 1999;119:275-281.
28. Perzanowski MS, Ronmark E, Nold B, Lundback B, Platts-Mills TAE. Relevance of allergens from cats and dogs to asthma in the northernmost province of Sweden: Schools as a major site of exposure Allergy Clin Immunol 1999;103:1018-1024.
29. De Lucca J, O'Meara T, Tovey E. Exposure to mite and cat allergens on a range of clothing items at home and the transfer of cat allergens in the work places. J Allergy Clin Immunol 2000;106:874-879.
30. Rouvinen J, Rautiainen J, Virtanen T, Zeiler T, Kauppinen J, Taivainen A, Mantyjarvi. Probing the molecular basis of allergy. J Biol Chemistry 1999;274:2337-2343.
31. Shen H, Tam MF, Chou H, Han S. The importance of serine proteinases as aeroallergens associated with asthma. Int Arch Allergy Clin Immunol 1999;19:259-264.
32. Grote M, Vrtala S, Niederberger V, Valenta R, Reichelt R. Expulsion of allergen-containing material from hydrated rye grass (*Lolium perenne*) pollen revealed by using immunogold field emission scanning and transmission electron microscopy J. Allergy Clin Immunol 2000;105:1140-1145.
33. Valenta R, Duchene M, Ebner C. et al. Profilins constitute a novel family of functional pan-allergens. J Exp Med 1992;175:377-385.
34. Peng Z, Simons FE. Advances in mosquito allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2007 Aug;7(4):350-4.
35. Cantillo JF, Fernández-Caldas E, Puerta L. Immunological aspects of the immune response induced by mosquito allergens. Int Arch Allergy Immunol. 2014;165(4):271-82.
36. Cantillo, J.F. Puerta, L. Mosquitoes: Important Sources of Allergens in the Tropics. 2021. Front. Allergy, 08 July.
37. Cantillo JF, Puerta L, Lafosse-Marin S, Subiza JL, Caraballo L, Fernández-Caldas E. Identification and Characterization of IgE-Binding Tropomyosins in *Aedes aegypti*. Int Arch Allergy Immunol. 2016;170(1):46-56.
38. Cantillo JF, Puerta L, Puchalska P, Lafosse-Marin S, Subiza JL, Fernández-Caldas E. Allergenome characterization of the mosquito *Aedes aegypti*. Allergy. 2017 Oct;72(10):1499-1509
39. Cantillo JF, Puerta L, Lafosse-Marin S, Subiza JL, Caraballo L, Fernandez-Caldas E. Allergens involved in the cross-reactivity of *Aedes aegypti* with other arthropods. Ann Allergy Asthma Immunol. 2017 Jun;118(6):710-718.
40. Cantillo JF, Puerta L, Fernandez-Caldas E, Subiza JL, Soria I, Wöhrl S, Ebner C, Keller W, Resch-Marat Y, Vrtala S, Bohle B. Tropomyosins in mosquito and house dust mite cross-react at the humoral and cellular level. Clin Exp Allergy. 2018 Oct;48(10):1354-1363.
41. Puerta L, Fernández-Caldas E, Caraballo L, Lockey R. Sensitization to *Blomia tropicalis* and *Lepidoglyphus destructor* in *Dermatophagoides spp*-allergic individuals. J Allergy Clin Immunol 1991;88:943-950.
42. Arlian LG, Vyszynski-Moher D, Fernández-Caldas E. Allergenicity of the mite, *Blomia tropicalis*. J Allergy Clin Immunol 1993;91:1042-1050.
43. Stanaland B, Fernández-Caldas E, Jacinto E, Trudeau W, Lockey R. Positive nasal challenge responses to *Blomia tropicalis*. J Allergy Clin Immunol 1996; 97:1045-1049.
44. Salcedo G, Díaz-Perales Sanchez-Monge R. Fruit allergy: plant defense proteins as novel potential panallergens Clin Exp Allergy 1999;29:1158-1160.
45. Pandjaitan B, Swoboda I, Brandejsky-Pichler F, Rumpold H, Valenta R, Spitzauer S. *Escherichia coli* expression and purification of recombinant dog albumin, a cross-reactive animal allergen J Allergy Clin Immunol 2000;105:279-285.
46. Sowka S, Hsieh L, Krebitz M, Akasawa A, Martin B, Starrett D, et al. Identification and Cloning of Prs a 1, a 32-Kda endochitinase and major allergen of avocado, and its expression in the yeast *Pichia pastoris* J Biol Chemistry 1998;273:28091-28097.
47. Fernández-Caldas E, Puerta L, Mercado D, Lockey R, Caraballo L. Mite fauna, *Der p* I, *Der f* I and *Blomia tropicalis* allergen levels in a tropical city. Clin Exp Allergy 1993;23:292-297.
48. Caraballo L, Puerta L, Fernández-Caldas E, Lockey R, Martínez B. Sensitization to mite allergens and acute asthma in a tropical environment. Invest Allergol Clin Immunol 1998;8:281-284.
49. Nelson RP, Di Nicolo R, Fernandez-Caldas R, Seleznick MJ, Lockey RF, Good A. Allergen-specific IgE levels and mite allergen exposure in children with acute asthma first seen in an emergency department and nonasthmatic control subjects. J Allergy Clin Immunol 1996;98:258-263.
50. Gelber LE, Seltzer LM, Bouzoukis JK, Pollart SM, Chapman MD, Platts-Mills TAE, Sensitization and exposure to indoor allergens as risk factors for asthma among patients presenting to hospital. Am Rev Respir Dis 1993;147:573-578.

Asma alérgica en niños vista por el Alergólogo

Dr. Antonio Nieto García, María Nieto Cid, Sonia Uixera Marzal, Isidoro Cortell Aznar, Angel Mazón Ramos

Introducción

El Asma es la enfermedad crónica más frecuente en la infancia. Si bien su prevalencia varía mucho entre diferentes países, siendo en general mayor en los países industrializados que en los de desarrollo, podemos establecer una prevalencia global de alrededor del 10% de la población infantil ⁽¹⁾.

Una reciente *Lancet Commission* replantea la definición del asma, asumiendo que “el asma puede ser mejor definida como un síndrome”, que “el asma no puede ser definida por una causa, porque hay muchas, ni por hallazgos histo-patológicos, porque no son específicos del asma”, y que “el término asma debería ser usado solo como una etiqueta descriptiva de una serie de síntomas, sin que ello suponga asumir nada respecto a la fisiopatología” ⁽²⁾.

Las causas conducentes al desarrollo de asma constituyen un *puzzle* de imposible resolución en la actualidad. El asma es una enfermedad en la que se han identificado muchos polimorfismos genéticos que predispondrían o que protegerían frente al riesgo de padecerla, sobre los que la incidencia de innumerables factores ambientales, de forma combinada, modularía la respuesta de dichos genes en un sentido u otro. Se han realizado intentos de precisar el valor relativo de dichos factores a diferentes edades; así, la exposición pasiva al humo del tabaco, el uso precoz de antibióticos, la contaminación, el sobrepeso, las infecciones virales, etc. tendrían un papel favorecedor del desarrollo de asma, mientras que la lactancia materna, la dieta, un aporte adecuado de Vitamina D, etc. tendrían un efecto protector ⁽³⁾.

Sin embargo, la infinita mezcla de factores genéticos y ambientales capaces de combinarse para inducir/proteger frente al desarrollo del asma tiene como consecuencia una enorme variabilidad en la expresión clínica de este problema, que configura innumerables FENOTIPOS entendiendo el concepto “fenotipo” como la suma total de los hallazgos observados de un individuo, contemplados como la consecuencia de la interacción entre el genotipo con el ambiente. En el caso del asma infantil, la Guía PRACTALL fue pionera en la identificación de unos fenotipos clínicos observables en la práctica diaria: asma inducida por alérgenos, asma inducida por ejercicio, asma inducida por virus, asma asociada a obesidad, asma indeterminada... ⁽⁴⁾. De especial importancia en este sentido serían las infecciones virales y la alergia. La evidencia relativa al papel de los virus en la inyección del asma (particularmente Rinovirus [RV] y Virus Respiratorio Sincitial [VRS]) es cada vez más consistente. Los factores de riesgo para el desarrollo de asma inducida por RV se relacionan con una función pulmonar reducida, la predisposición genética y la condición atópica, y con función pulmonar reducida, predisposición genética y edad más joven en el asma inducida por VRS ⁽⁵⁾.

Por lo que respecta al asma alérgica infantil (AAI), existe evidencia muy consistente acerca del rol potencial de la sensibilización alérgica en la inyección del asma. No es casual que entre el 70 y el 90% de los niños escolares con asma presenten una sensibilización alérgica ⁽⁶⁾. Así, a la hora de definir lo que entendemos por AAI, deberíamos considerar que un niño está afectado por un asma alérgica cuando **tiene episodios recurrentes**

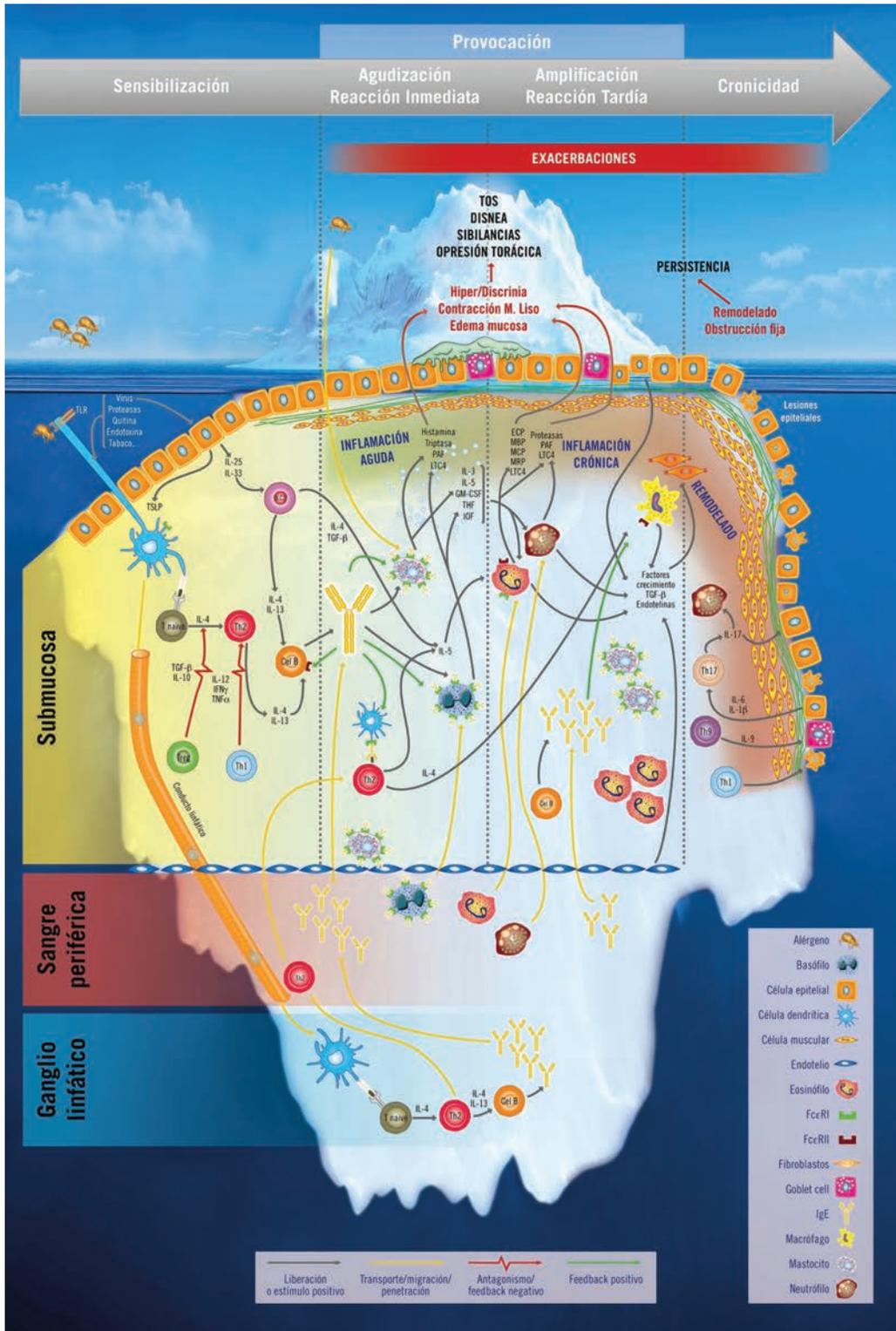
de tos, sibilancias, disnea y/u opresión torácica y está congruentemente¹ sensibilizado a aeroalérgenos y/o alérgenos alimentarios⁽⁷⁾.

A pesar de todo, la posibilidad de la existencia de sub-fenotipos, de la combinación de varios fenotipos, de la interacción con otros factores (conocidos o no),...conduce a la existencia de innumerables fenotipos más allá de los mencionados. La cuestión se complica aún más en la medida en que los fenotipos responden a la existencia de determinados ENDOTIPOS (entendiendo por “endotipo” un “subtipo de una condición definida por un mecanismo fisiopatológico distinto”⁽⁸⁾), que un mismo endotipo puede estar detrás de más de un fenotipo, y que un fenotipo puede también ser resultado de la combinación de dos o más endotipos. Ello convertiría en inmanejable la cuestión, de no ser por la aparición en los últimos tiempos de las técnicas de análisis computacional de *clustering* o agrupamiento, que permite la identificación de grupos de pacientes que comparten un fenotipo latente con características clínicas similares⁽⁹⁾.

En relación con el AAI, se puede decir que es la consecuencia clínica de la interacción entre el alérgeno y la IgE alérgeno-específica acoplada al receptor de alta afinidad (FceRI) presente en la membrana de las células dendríticas y de las células efectoras (mastocitos y basófilos). Ello desencadena una serie de acontecimientos que derivan en la expresión de un perfil de citoquinas Th2 (fundamentalmente IL-4, IL-5, IL-13) y otros mediadores (Histamina, Leucotrienos, Prostaglandinas, Factor de Necrosis Tumoral- α , Triptasa, Quimasa, etc) que inducen una respuesta inflamatoria que incluye la activación y el reclutamiento de eosinófilos, la migración y maduración de células dendríticas, la infiltración de células Th2 y otros leucocitos inflamatorios, el incremento de la adhesión vascular, la producción de moco, la hiperplasia del músculo liso bronquial, etc., todo lo cual finalmente produce el edema de la mucosa bronquial, la discrinia, el espasmo de la musculatura lisa bronquial y la hiper-reactividad bronquial responsables de los síntomas. Se ha visto asimismo que la IgE juega un papel muy relevante en otros acontecimientos fisiopatológicos cruciales, como la disminución de la producción de Interferones de Tipo 1 (cruciales en la respuesta inmune innata frente a infecciones virales), el incremento del depósito de determinados factores relacionados con el remodelado bronquial (Matriz extracelular, colágeno,...), en la presentación facilitada de alérgeno por parte de las células dendríticas a los linfocitos de memoria Th2, así como en un perfil de inmunomodulación conducente al incremento de la sensibilidad, la potencia, la estabilidad y la supervivencia de los mastocitos y al aumento de su capacidad para producir citoquinas inflamatorias⁽¹⁰⁾ (Figura 1). El corolario de todo ello sería que la IgE juega un papel central en la fisiopatología del AAI, que debe ser tenido en cuenta a la hora de establecer las adecuadas estrategias diagnósticas y terapéuticas.

1 Congruentemente se refiere a que, por la cronología de los síntomas, por la coincidencia temporal con la exposición al alérgeno, o por una prueba de provocación positiva se puede establecer una relación causa-efecto consistente entre la sensibilización alérgica detectada y la aparición de los síntomas.

Figura 1. El Iceberg del Asma Alérgica (10)



La IgE juega un papel central en la fisiopatología del AAI. Tras una fase de sensibilización en la que el alérgeno es captado por las Células Dendríticas y presentado a un linfocito Th0, este evoluciona a una célula Th2 de memoria, que induce la producción por parte de las células B de IgE alérgeno-específica, que se acopla al FcεRI presente en la superficie de la membrana de las células efectoras (mastocitos y basófilos). Ulteriores contactos con el alérgeno iniciador de la reacción, desencadenan la liberación de una serie de mediadores, que inducen el reclutamiento de células inflamatorias, la liberación de proteínas tóxicas y con efecto enzimático, etc. que son finalmente responsables de las fases inflamatorias aguda y crónica y del remodelado bronquial.

Diagnóstico

El diagnóstico debe basarse, en la medida de lo posible, en los criterios que se recogen en la Tabla 1. Durante años se ha pretendido basar el diagnóstico del asma en parámetros funcionales como la existencia de unas medidas espirométricas sugestivas de obstrucción bronquial, así como en la existencia de una reversibilidad de dicha obstrucción. Esto suponía la imposibilidad *de facto* de diagnosticar asma en lactantes y preescolares, dado que no era posible obtener en estos pacientes el grado de colaboración necesario para realizar una espirometría. Ello ha sido parcialmente resuelto a partir del uso de la Oscilometría de Impulsos (IOS), que es una técnica sencilla, rápida, segura y no invasiva, que mide la impedancia respiratoria y sus componentes básicos Resistencia y Reactancia, que permite delimitar el nivel de afectación en las vías respiratorias centrales y periféricas y que precisa una mínima cooperación del paciente ya que se realiza a volumen corriente, sin requerir una espiración forzada, por lo que es especialmente útil en niños, incluso por debajo de los 5-6 años de edad. La IOS puede ser asimismo utilizada para la realización de pruebas de provocación bronquial específica e inespecífica, así como para diagnosticar, evaluar y determinar la respuesta al tratamiento en pacientes con Asma y otras enfermedades pulmonares con una precisión y reproductibilidad comparables a la de la espirometría ⁽¹¹⁾.

Tabla 1

DIAGNÓSTICO DEL ASMA ALÉRGICA INFANTIL

- Historia Clínica
- Examen Físico
- Tests cutáneos
- IgE específica frente a alérgenos → Diagnóstico Molecular
- Tests de Función Pulmonar
 - Espirometría
 - Oscilometría de Impulsos
- Broncodilatación
- FeNO
- Tests de Provocación
 - Inespecífica
 - Específica
- Tests de Control del Asma

En cualquier caso, el diagnóstico del asma infantil es fundamentalmente clínico: **la presencia de tos, sibilancias, disnea y/o opresión torácica de forma recurrente debe hacer sospechar de forma prioritaria en asma**, si bien debe realizarse un adecuado diagnóstico diferencial. En niños menores de 5 años, se debe considerar la existencia de asma sobre la base de síntomas de obstrucción reversible que responden a la medicación broncodilatadora o sobre la mejoría del control mediante el uso de medicación antiinflamatoria ⁽¹²⁾.

Si hablamos específicamente de AAI, la exploración alergológica es mandatoria ⁽¹³⁾. Es más, dada la elevada prevalencia de sensibilización alérgica en el asma infantil, se podría concluir que todo niño con asma debería ser explorado alergológicamente. El método tradicionalmente utilizado al efecto han sido los Tests Cutáneos y de forma más concreta el Prick Test. Sin embargo, la valoración de los resultados de esta exploración depende de la respuesta idiosincrática de cada paciente, de la lanceta utilizada, de la estandarización y la calidad del extracto y su contenido en alérgenos, de la conservación de este, de la interpretación del resultado y del método de medición utilizado, del uso concomitante de medicamentos que pueden modificar el resultado, etc. ⁽¹³⁾. Por ello, los resultados del Prick deben ser complementados con la determinación de la IgE específica en suero.

Por otra parte, las baterías convencionales de alérgenos son con frecuencia estándar y no adaptadas a las características locales. En consecuencia, es altamente aconsejable el estudio de los aeroalérgenos locales (fauna

acarina, flora polínica más relevante en la zona), y la preparación de extractos conteniendo dichos alérgenos, de forma que sea posible la identificación de pacientes alérgicos que las baterías convencionales no serían capaces de detectar.

Sin embargo, el diagnóstico tradicional de la alergia mediante pruebas cutáneas y RAST convencional limita de forma significativa el conocimiento de la auténtica implicación de la sensibilización alérgica como responsable del asma en cada caso concreto, puesto que, en general, dichos métodos identifican “fuentes alérgicas”². Ello puede proporcionar una información distorsionada acerca cuál/es es/son el/los “alérgeno”³/s sensibilizante/s, lo cual puede tener importantes implicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas. El advenimiento del diagnóstico molecular (DM) ha supuesto un notable salto cualitativo que ha permitido una gran mejoría en el diagnóstico y tratamiento de los niños con AAI, porque su uso concomitante con la historia clínica y otros métodos diagnósticos *in vivo* e *in vitro* mejora de manera relevante la precisión diagnóstica. Por ello, un adecuado uso del DM requiere que se haga en el contexto de la historia clínica del paciente, porque sensibilización no necesariamente implica alergia relevante en términos clínicos ⁽¹⁴⁾. En consecuencia, el DM requiere un elevado nivel de especialización que permita su adecuada interpretación.

En el ámbito de la Atención Primaria deberían utilizarse métodos de despistaje, como el Phadiatop Infant® o el ImmunoCAP Rapid®, que pueden fundamentar la sospecha de alergia en un paciente determinado, así como la conveniencia de su remisión para estudio especializado. Se trata de dos métodos cualitativos que tienen un elevado valor predictivo negativo para el despistaje de enfermedad atópica. El uso de estos sistemas, junto con otros datos de la historia clínica y la exploración contribuyen a la optimización de la derivación de estos niños desde Atención Primaria a la atención alergológica especializada ⁽¹³⁾.

Por su complejidad técnica, las pruebas de provocación (específicas e inespecíficas) habitualmente se reservan para casos especiales y estudios de investigación, y no suelen realizarse en práctica clínica cotidiana.

Valores elevados de Óxido Nítrico Exhalado (FeNO) se han asociado con riesgo de exacerbaciones, mala adherencia al tratamiento antiinflamatorio, afectación de la función pulmonar, etc. ⁽¹⁵⁾. Por ello, cuando esté disponible y la edad del paciente lo permita, su determinación puede ayudar en el manejo del niño con AAI, siempre de manera combinada con la historia clínica, la exploración física, las pruebas de función respiratoria, etc.

Finalmente, en los últimos tiempos las guías de manejo del asma ponen el foco en el nivel de control. Se han desarrollado varias herramientas en este sentido (Asthma Control Test [ACT], Asthma Control Questionnaire [ACQ-5 y ACQ-7], CASI [Composite Asthma Severity Index]...), que ayudan a valorar el nivel de control del asma, la respuesta al tratamiento, etc. En el caso del asma infantil existe una dificultad a este respecto, porque las herramientas al uso son con frecuencia meras translaciones de las herramientas para adultos y adolescentes, que ignoran aspectos clave en los niños relacionados con la severidad y el nivel de control (rendimiento escolar, impacto del asma en la vida familiar, etc.). Por ello, serían necesarias herramientas específicamente pediátricas que evalúen de una forma holística e integral estos aspectos en los niños ⁽¹⁶⁾. Pero más allá de este comentario, no existen diferencias notables entre las herramientas mencionadas, y lo más aconsejable es utilizar habitualmente la misma a fin de poder manejar datos más o menos uniformes.

Comorbilidades

El AAI se asocia con frecuencia a una serie de comorbilidades que se recogen en la Tabla 2. La existencia de determinadas comorbilidades como la Rinoconjuntivitis alérgica, la Dermatitis Atópica, la Alergia Alimentaria, constituirían un correlato clínico de la existencia de un trasfondo alérgico responsable de la asociación del

2 Fuente alérgica: Tejido, partícula, alimento u organismo capaz de inducir alergia (ej: caspa de gato, D. pteronyssinus, leche de vaca, ...)(14)

3 Alérgeno: Molécula (proteína o glucoproteína) derivada de una fuente alérgica determinada, y que es identificada por anticuerpos específicos IgE (ej: Cistein-proteasa de ácaros, Tropomiosina, Profilina, LTP,...)(14)

AAI con los citados problemas coexistentes. Esto podría anticipar una mejor respuesta a los tratamientos específicamente antialérgicos.

Tabla 2

COMORBILIDADES MÁS FRECUENTES EN EL AAI

- Rinitis alérgica
- Conjuntivitis alérgica
- Dermatitis atópica
- Rino-sinusitis crónica con o sin poliposis nasal
- Alergia alimentaria
- Obesidad/Sobrepeso
- Respiración disfuncional
- Disfunción de cuerdas vocales
- Trastornos psicológicos
- Reflujo gastroesofágico
- Apnea obstructiva del sueño

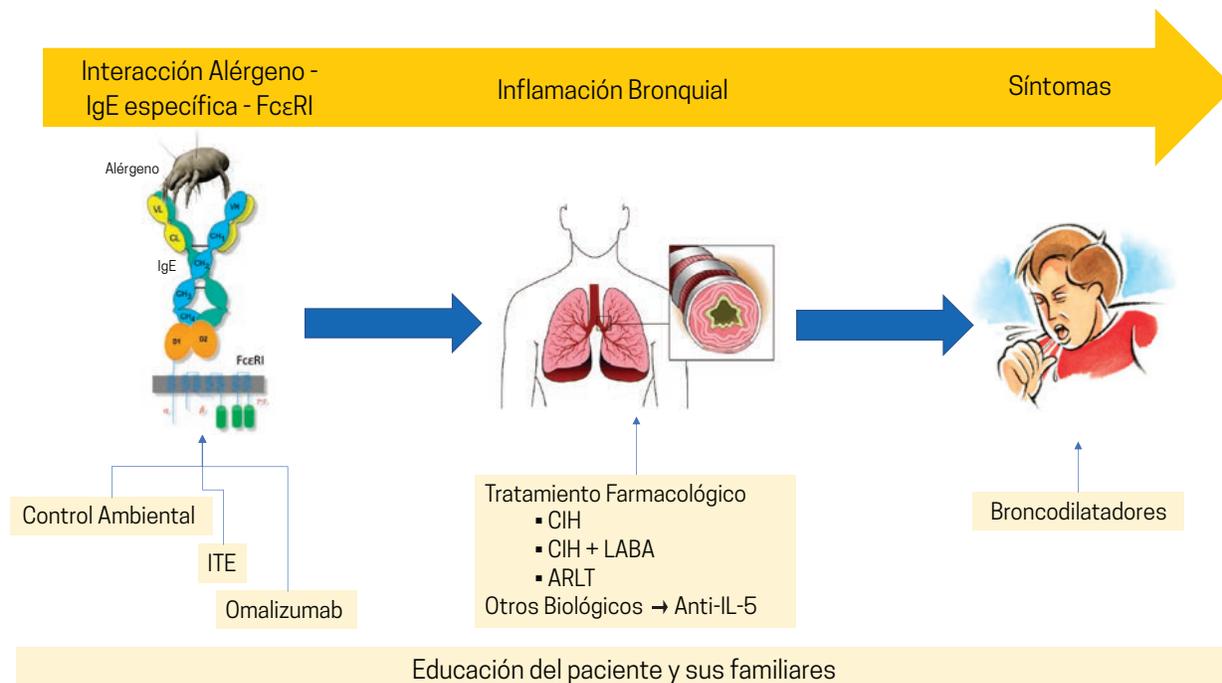
La presencia de comorbilidades se asocia con una mayor morbi-mortalidad del AAI, por lo que es imprescindible su identificación y control ⁽¹⁷⁾.

Tratamiento

El componente inflamatorio del asma ha sido el fundamento para que las más conspicuas guías terapéuticas establezcan como la “piedra angular” del tratamiento del asma el tratamiento anti-inflamatorio, particularmente los Corticoides Inhalados (CIH). Sin embargo, entendiendo por anti-inflamatorio aquel tratamiento capaz de evitar o reducir/controlar la inflamación, es evidente que ello se puede conseguir mediante estrategias diferentes al uso de CIH.

Por otra parte, asumiendo la existencia de muy variados fenotipos de asma, parece razonable asumir la posibilidad de una respuesta diferencial de los diferentes tratamientos (incluidos los CIH) dependiendo de cada feno-endotipo particular. Por ejemplo, el INFANT es un estudio doble ciego, cruzado, en el que niños con asma persistente menores de 5 años fueron aleatorizados a tomar CIH diariamente, CIH a demanda y Montelukast durante 12 semanas para cada período de tratamiento. Cuando se analizaron variables como los días con control del asma o la incidencia acumulada de exacerbaciones, se observó que había unos pacientes que respondían mejor al tratamiento con CIH continuos que a los otros dos regímenes de tratamiento, pero había otros en los que no se observaba ninguna respuesta diferencial. Los mejores respondedores a CIH continuos solían ser niños con eosinofilia basal > 300/mm³ y con sensibilización alérgica ⁽¹⁸⁾.

Pero, por más que la condición alérgica prediga una mejor respuesta a los CIH en comparación con otros tratamientos farmacológicos, el tratamiento del AAI debe basarse necesariamente en su condición de “alérgica”. Por ello, la piedra angular del tratamiento del AAI no serían los CIH, sino el control de la interacción Alérgeno-IgE específica-FcεRI, debido a que la inflamación bronquial es una consecuencia derivada de dicha interacción (Figura 2).

Figura 2. Tratamiento secuencial del Asma alérgica infantil (AAI) orientado al acontecimiento fisiopatológico o clínico

La interacción Alérgeno - IgE específica - FcεRI induce una serie de acontecimientos conducentes al desarrollo de la inflamación bronquial que tiene como resultado los síntomas del asma. Así, en el AAI resulta clave el abordaje del origen del problema, sin detrimento de la instauración del oportuno tratamiento antiinflamatorio y del tratamiento sintomático de rescate (FcεRI: Receptor de Alta afinidad para IgE; ITE: Inmunoterapia Específica; CIH: Corticoide Inhalado; LABA: Beta-agonista de larga duración; ARLT: Antagonistas de los receptores de Leucotrienos; IL-5: Interleuquina 5)

En consecuencia, el tratamiento del AAI debe tener como prioridad la adecuada identificación del/de los alérgeno/s responsable/s y tratar de controlar su potencial efecto deletéreo. El control de la interacción Alérgeno-IgE específica-FcεRI se puede conseguir mediante la implementación, habitualmente combinada, de:

- Medidas de Control ambiental: Resulta obvio que evitar la causa debería formar parte básica del tratamiento del AAI. Y si bien en algunas ocasiones (alergia a epitelios de animales) ello puede resultar relativamente sencillo, en otras el problema es bastante más complejo (alergia a ácaros, alergia a pólenes, etc.). En el caso de la alergia a ácaros, existe cierta controversia acerca de rentabilidad clínica de esta estrategia, puesto que algunos metaanálisis cuestionan su efectividad. Sin embargo, estos metaanálisis tienen ciertas limitaciones que condicionan sus conclusiones; sobre todo, porque algunos ensayos clínicos bien diseñados en niños, sugieren que estrategias de evitación polifacéticas parecen ser efectivas ⁽¹⁹⁾.
- Inmunoterapia Específica (ITE): Constituye la segunda parte del tratamiento para controlar la interacción Alérgeno-IgE específica-FcεRI. El mecanismo de acción de la ITE implica a diferentes niveles de la respuesta inmune, incluyendo la supresión de ⁽²⁰⁾:
 - La activación y reclutamiento de mastocitos, basófilos y eosinófilos,
 - Las células T efectoras,
 - La inflamación tisular,
 - La producción de moco,
 - Las células dendríticas pro-inflamatorias → Inducción de células dendríticas tolerogénicas,
 - La producción de IgE → inducción de la producción de IgG4 “bloqueante”

El éxito de la ITE descansa sobre tres pilares básicos ⁽²¹⁾:

- La correcta selección del paciente y ello incluye de forma ineludible la correcta identificación del/ de los alérgenos responsables, entendiendo por alérgeno, como ya se ha mencionado, la molécula responsable del problema, más allá de la fuente alérgica de la que proceda.
- La correcta selección del extracto: en este sentido resulta crucial que aquel/aquellos alérgenos que se consideren responsables de la sintomatología del paciente se encuentren a la concentración adecuada para resultar eficaces, sin que ello suponga un incremento del riesgo de reacciones adversas. No deberían mezclarse más de 3 alérgenos en el mismo extracto, y siempre utilizando métodos que eviten la desnaturalización de los alérgenos contenidos en las mezclas por la posible actividad enzimática de alguno de ellos. El uso de extractos polimerizados proporciona una solución satisfactoria a este problema.
- La correcta selección de la pauta/vía de administración: De las dos vías de administración disponibles en la actualidad (Subcutánea [SC] y Sublingual [SL]) en nuestra opinión es preferible la vía SC por razones de eficacia, de precio y de adherencia al tratamiento. La potencial ventaja en términos de seguridad de la vía SL se reduce de forma notable cuando se utilizan extractos polimerizados por vía SC.

Los extractos polimerizados permiten asimismo el uso seguro de pautas de administración *cluster* o agrupadas, que acortan de forma muy notable las engorrosas pautas de inicio.

- Tratamiento anti-IgE (Omalizumab): En los casos de AAI moderada-grave no adecuadamente controlada mediante tratamiento convencional (incluyendo Medidas de Control ambiental, ITE y tratamiento farmacológico), o cuando el control únicamente puede ser obtenido mediante el uso de tratamientos que producen muchos efectos adversos, se ha aprobado desde hace 11 años el uso de Omalizumab en AAI a partir de los 6 años de edad. Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se dosifica en función del peso corporal y del nivel de IgE total del paciente. Es capaz de bloquear de forma muy eficiente la IgE circulante, impidiendo su acoplamiento al FcεRI expresado en la membrana de las células efectoras, evitando por tanto la activación de dichas células porque el alérgeno no dispondrá de su ligando específico ensamblado en la membrana celular (IgE) lo que impide la activación de la cascada alérgica (Ver Figura 1).

Diferentes ensayos clínicos y estudios en vida real demuestran una notable eficacia en la mejoría de parámetros clínicos, funcionales, biológicos y farmacoeconómicos, con un excelente perfil de seguridad.

Adicionalmente Omalizumab es capaz de inducir mejorías significativas sobre las comorbilidades alérgicas (rinitis, alergia alimentaria, dermatitis atópica...) que con frecuencia acompañan al AAI ⁽¹⁰⁾.

Por supuesto, el tratamiento anteriormente mencionado orientado al control de las consecuencias derivadas de la interacción Alérgeno-IgE específica-FcεRI requiere el imprescindible complemento del tratamiento anti-inflamatorio, particularmente durante las primeras fases del tratamiento. Dependiendo del fenotipo clínico del asma, así como del nivel de control adquirido, dicho tratamiento puede variar, así como fluctuar al alza o a la baja, siguiendo las recomendaciones de las Guías Clínicas de manejo del asma. Sea como fuere, en el caso del AAI el tratamiento farmacológico no sustituye la necesidad de implementar un tratamiento orientado a lograr el control del origen del problema.

El uso de otros fármacos biológicos (particularmente anti IL-5) en niños menores de 12 años, aprobado por las Agencias Reguladoras, debe hacerse de forma más cautelosa, en la medida que no hay todavía estudios suficientemente robustos en pacientes de esta edad. Por otra parte, en el caso del AAI, no están orientados hacia el origen del problema, sino frente a un acontecimiento importante, pero parcial, de la respuesta inflamatoria asmática, como es la activación y el reclutamiento de los eosinófilos. Es de esperar la aprobación en un plazo relativamente corto de tiempo de otros biológicos (Reslizumab, Benralizumab, Dupilumab, Tezepelumab,...) para el tratamiento del asma infantil.

El último aspecto del tratamiento sería el uso de medicación de rescate, básicamente broncodilatadores de acción corta, como tratamiento sintomático en el caso de recurrencias. La necesidad de un uso frecuente de dicha medicación de rescate puede estar indicando que los tratamientos anteriormente mencionados no están siendo suficientemente efectivos, o que la adherencia a los mismos es inadecuada, lo que obliga a revisar y corregir estos aspectos.

Finalmente, todo ello debe ir complementado con una conveniente formación a los familiares y al propio paciente (modulada en función de su nivel de comprensión) con el fin de garantizar el mejor cumplimiento posible.

Referencias

- García Marcos L, Nieto García A. Asma. In: Moro M, Málaga S, Madero L, editors. Cruz-Tratado de Pediatría. 11th ed. Madrid: Asociación Española de Pediatría - Panamericana; 2014. p. Tomo II-Cap 106-pp. 591-7.
- Pavord ID, Beasley R, Agustí A, Anderson GP, Bel E, Brusselle G, et al. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet* 2018;391(10118):350-400.
- Abreo A, Gebretsadik T, Stone CA, Hartert T V. The impact of modifiable risk factor reduction on childhood asthma development. *Clin Transl Med*. 2018; 7(1):15.
- Bacharier LBB, Boner A, Carlsen KCLK-HK-H, Eigenmann PA a, Frischer T, Götz M, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy*. 2008;63(1):5-34.
- Jartti T, Gern JE. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Oct;140(4):895-906.
- Høst A, Andrae S, Charkin S, Diaz-Vázquez C, Dreborg S, Eigenmann PA, et al. Allergy testing in children: why, who, when and how? *Allergy* 2003 Jul; 58(7):559-69.
- Nieto A. Can we improve the definition of allergic asthma? In: EAACI Annual Meeting 2018 [Internet]. Munich; 2018. Available from: <http://webcast.eaaci.cyim.com/mediatheque/media.aspx?mediaId=44964&channel=8518>
- Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, et al. Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(2):355-60.
- Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of asthma in children and adults. *Front Pediatr*. 2019;7(Jun):1-15.
- Palomares Ó, Sánchez-Ramón S, Dávila I, Prieto L, de Llano LP, Leonart M, et al. dIvergEnt: How IgE axis contributes to the continuum of allergic asthma and anti-IgE therapies. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6):1-14.
- Cortell I, Nieto M, Mazón A, Uixera S, Pereira G, Nieto A. Oscilometría de impulsos (IOS). Fundamentos y aplicación clínica. In: Colás Sanz C, Fraj Lázaro J, Garcés Sotillos MM, Lezaun Alfonso A, Segura Arazuri N, editors. DEBATES SOBRE ALERGOLOGÍA 2020. 1ª. Sallent de Gállego: Sistemas de Impresión Industrias Gráficas, S.L.; 2020. p. 123-39.
- Yang CL, Gaffin JM, Radhakrishnan D. Question 3: Can we diagnose asthma in children under the age of 5 years? *Paediatr Respir Rev*. 2019 Feb;29:25-30.
- Nieto García A, Mazón Ramos A, Nieto Cid M, Uixera Marzal S. Métodos diagnósticos in vivo en alergia pediátrica. Cuándo remitir al niño para estudio especializado. In: Martín Mateos M, Plaza Martín A, editors. Tratado de Alergología Pediátrica. 3ª. Majadahonda (Madrid): Ergón; 2019. p. 69-82.
- Nieto A, Nieto M, Mazón A, Mazón Á. Progresos en el diagnóstico de la alergia. *Rev Alerg Mex* 2014;61(4):336-56.
- Bjermer L, Alving K, Diamant Z, Magnussen H, Pavord I, Piacentini G, et al. Current evidence and future research needs for FeNO measurement in respiratory diseases. *Respir Med*. 2014;108(6):830-41.
- Plaza AM, Ibáñez MDP, Sánchez-Solís M, Bosque-García M, Cabero MJ, Corzo JL, et al. Consenso para el abordaje del asma grave pediátrica en la práctica clínica habitual. *An Pediatr*. 2016;84(2):122e1-11.
- Kercsmar CM, Shipp C. Management/Comorbidities of School-Aged Children with Asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2019;39(2):191-204.
- Fitzpatrick AM, Jackson DJ, Mauger DT, Boehmer SJ, Phipatanakul W, Sheehan WJ, et al. Individualized therapy for persistent asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Dec;138(6):1608-1618.e12.
- Murray CS, Foden P, Sumner H, Shepley E, Custovic A, Simpson A. Preventing severe asthma exacerbations in children a randomized trial of mite-impermeable bedcovers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(2):150-8.
- Fujita H, Soyka MB, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. 2012;1-8.
- Moreno C, Carnés J, Cimarra M, Fernández-Tavora L, Guardia P, Nieto A, et al. Inmunoterapia como herramienta clínica moderna. 1ª. Moreno C el al, editor. Barcelona: Mayo; 2012. 1-200 p.

Asma alérgica en niños vista por el Neumólogo Pediatra



Dra. Juana Yagleiry Mercado

Introducción

El asma es una enfermedad heterogénea generalmente caracterizada por una inflamación crónica de las vías respiratorias. Esta se define por la historia de síntomas respiratorios como sibilancia, disnea, opresión torácica y tos que varían con el tiempo e intensidad, junto a una limitación variable del flujo de aire espirado, pudiéndose volverse persistente posteriormente.⁽¹⁾

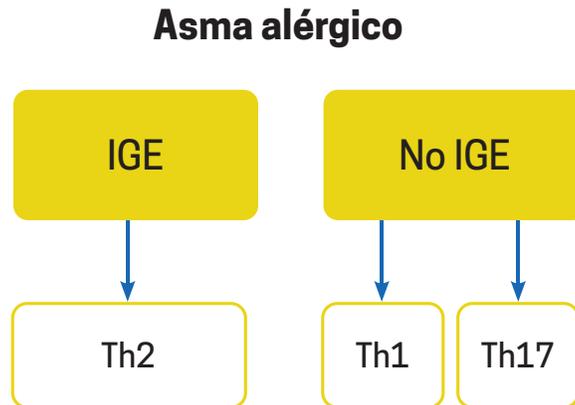
El Asma es una de las enfermedades crónicas más prevalente en la infancia y constituye un problema de salud pública, con elevados costos sociales y sanitarios, pues es un motivo muy frecuente de consulta, tanto en los servicios de urgencias pediátricos como en atención primaria⁽²⁾, sobre todo en los países de ascendencia anglosajona, desarrollados o en vías de desarrollo, en los que la mayoría de sus pobladores habitan en áreas urbanas o semiurbanas. La prevalencia entre los niños y adultos varía del 1 al 18% en diferentes partes del mundo⁽³⁾. Según el estudio ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), la prevalencia en España es del 10%, dato semejante al de la Unión Europea, siendo más prevalente en varones de 6-7 años⁽⁴⁾.

Fisiopatogenia del Asma alérgica

El Asma es un proceso inflamatorio crónico que condiciona la resistencia al flujo aéreo de las vías respiratorias, interviniendo varios tipos de células inflamatorias y múltiples mediadores que producen los mecanismos fisiopatológicos característicos de inflamación, obstrucción, hiperrespuesta bronquial y remodelado de la vía aérea⁽⁵⁾.

En este proceso inflamatorio, se describen dos tipos de mecanismos, con participación de mastocitos, eosinófilos y linfocitos. Los neutrófilos parecen estar implicados de forma importante en niños pequeños⁽⁶⁾.

- **El mecanismo inmunológico** puede estar mediado o no por IgE, observable frecuentemente en el niño mayor (implicado en procesos de asma alérgica y atopia). Inicialmente, las células presentadoras de antígeno presentan al alérgeno a los linfocitos Th2. Luego los linfocitos Th2 activados inducen la formación de interleucinas (IL 4, 5 y 13) y de moléculas de adhesión, y también activan a los linfocitos B que producen IgE específica; finalmente la IgE se une a los receptores de mastocitos, eosinófilos y basófilos que producen la sensibilización del sujeto. En exposiciones posteriores al alérgeno, este se une a la IgE específica presente en las células diana y provoca la liberación de mediadores que contribuyen a la inflamación y aparición de los síntomas^(7,8).
- **En el mecanismo no inmunológico**, se describe la participación principalmente de las células de la pared de la vía aérea, entre ellas las células epiteliales, que producen citocinas, así como las células endoteliales y fibroblastos, que producen neuropéptidos cuando las fibras nerviosas son estimuladas por irritantes. Todo ello contribuye así a la persistencia y al aumento de la respuesta inflamatoria⁽⁵⁾.

Figura 1. El asma alérgica es ocasionada por una respuesta inmunológica específica hacia un alérgeno.

Esta respuesta es coordinada en la mayoría de las ocasiones por un linfocito Th2 que activa a los linfocitos B específicos para la síntesis de IgE específica hacia el alérgeno, pero de igual forma puede ser ocasionada por mecanismos no dependientes de IgE a través de linfocitos Th1 o Th17 (también con receptores específicos para el alérgeno), pero sin favorecer la síntesis de IgE⁽⁸⁾.

Factores de riesgo y prevención

Existen múltiples factores por los que un niño puede estar predispuesto a desarrollar asma o a presentar recaídas frecuentes, por lo que los médicos deben estar sensibilizados en este tema, para así poder brindar una clara consejería a los padres y evitar en lo posible, la exposición a los factores prevenibles, como la exposición al humo del cigarrillo, la alimentación alérgica, logrando así, disminuir el número de recaídas.

Cigarrillo

En múltiples estudios se ha demostrado que el tabaquismo es uno de los factores de riesgo prevenibles más importantes en el desarrollo del asma en la edad escolar. Con un fumador en la familia y que el niño esté expuesto a los productos de la combustión del tabaco de forma indirecta, aumenta la predisposición, puesto que estos productos actúan generando inflamación del epitelio respiratorio y aumentando los niveles de IgE. Prenatalmente, el cigarrillo también puede llegar a producir predisposición a desarrollar esta enfermedad, ya que se ha evidenciado que niños producto de madres consumidoras de cigarrillo en el periodo de gestación tienden a tener parto pretérmino y bajo peso al nacer, lo que a su vez se relaciona con cierto grado de inmadurez de las vías respiratorias, factor que predispone al desarrollo del asma^(9,10).

Alimentación

Las dietas altas en sodio, como productos enlatados y empacados que usualmente se envían en las loncheras de los niños, se han asociado con mayor número de crisis y recaídas en pacientes previamente controlados. Es importante recalcar la importancia de la lactancia materna exclusiva los primeros 6 meses de vida, lo que ha demostrado tener efectos protectores en cuanto al desarrollo del asma⁽¹¹⁾.

Antecedentes familiares de asma y atopia

Este es uno de los factores no prevenibles, por ser heredable, que por sí solo puede favorecer la aparición de asma en el niño. La historia familiar de atopia o de asma, sobre todo en familiares de primer o segundo

grado puede resultarnos útil en la práctica clínica para sospechar el diagnóstico de asma en un niño con la clínica sugestiva ⁽⁷⁾.

Edad gestacional

Se han realizado estudios, principalmente en Estados Unidos, sobre la asociación de la edad gestacional y el riesgo de padecer asma. Un estudio evidenció que los bebés pretérminos de 34-36 semanas de edad gestacional eran significativamente más propensos a desarrollar asma a los 18 meses en comparación con los de parto a término (9,3% vs 7,6%, respectivamente). Esto ha sido principalmente asociado a la función pulmonar disminuida, de tal forma que, en cuanto más baja sea la edad gestacional del niño, más riesgo corre de presentarlo. ^(10,12)

Infección viral

Diversas publicaciones han reportado la posibilidad de que las infecciones virales están relacionadas con enfermedades sibilantes en niños, por ejemplo, el virus sincitial respiratorio (VSR), el cual se ha establecido como el principal agente causal de bronquiolitis. También, el rinovirus (RV) se ha detectado con mayor frecuencia en niños con sibilancias. Por tanto, la infección grave producida por cualquiera de estos virus se ha asociado con el posterior desarrollo de asma. Aún es tema de un intenso debate si las enfermedades virales realmente causan asma, pero lo que se ha podido comprobar, es que las enfermedades de sibilancias inducidas por el VSR durante la infancia influyen en la salud respiratoria durante años, además de existir una fuerte asociación entre las infecciones respiratorias virales y las exacerbaciones de asma y su severidad ⁽¹³⁾.

Obesidad

Se ha demostrado la obesidad como un factor de riesgo de asma. Ciertos mediadores, como la leptina, pueden afectar a la función pulmonar e incrementar la probabilidad del desarrollo del Asma ⁽⁵⁾.

Sexo

El sexo masculino es un factor de riesgo para desarrollar asma en el niño. Antes de los 14 años, la prevalencia de asma es aproximadamente dos veces mayor en niños que en niñas. Durante la adolescencia, esta diferencia se iguala y, en el adulto, el Asma es más frecuente en la mujer ⁽⁵⁾.

Manifestaciones clínicas

El Asma es una enfermedad cuyos signos y síntomas son la manifestación de una obstrucción variable de la vía aérea inferior. Los síntomas del asma pueden ser muy leves o estar ausentes, durante los periodos de estabilidad de la enfermedad. Estos signos son la taquipnea y el aumento del trabajo respiratorio, que se manifiesta por el alargamiento de la espiración y el empleo de músculos accesorios, que ocasionan la aparición de tiraje subcostal, intercostal y supraesternal, y de bamboleo abdominal en los niños más pequeños con asma moderada a grave; los niños mayores pueden manifestar sensación de disnea, opresión torácica o dolor. La respiración se hace ruidosa, audible sin medios auxiliares o con estetoscopio, las sibilancias es el sonido más característico de la enfermedad, aunque también pueden escucharse roncus y crepitantes.

La tos es un signo frecuente y precoz, característicamente seca, disneizante y nocturna, aunque puede ser húmeda durante la fase exudativa de la crisis de asma. A menudo esta viene precedida y desencadenada por una infección respiratoria de la vía aérea superior, y puede remitir en pocos días o persistir durante una o dos semanas ^(14,15).

Diagnóstico

El asma es una entidad heterogénea que resulta de interacciones complejas entre factores ambientales y genéticos. Ninguno de los síntomas y signos característicos es totalmente específico de asma, por lo que en ocasiones no es fácil confirmar o rechazar el diagnóstico. Así, se pueden diferenciar dos fases en el diagnóstico:

1. Sospecha clínica de asma

En pacientes de ≥ 6 años de edad sugerimos que la sospecha clínica de asma esté basada en la presencia de dos o más de los síntomas clave: sibilancias, tos, disnea y opresión del pecho o sensación de pecho apretado. La tos generalmente es paroxística y de predominio nocturno. La ausencia de sibilancias no descarta el asma. Una característica del asma es la variabilidad de los síntomas, que fluctúan en intensidad y frecuencia, incluso en un mismo día. Así que es más probable que sea asma si los síntomas van y vienen con el tiempo; por ejemplo, si empeoran en la noche, en la madrugada o al despertar; si son desencadenados por factores como ejercicio, reír, exposición a alérgenos o aire frío y/o si empeoran durante infecciones virales. Ninguno de estos síntomas y signos es específico para el Asma, pero la historia familiar o personal de enfermedad alérgica (dermatitis atópica, rinitis alérgica, asma alérgica) aumenta la predisposición o la gravedad del Asma. ⁽⁸⁾

En pacientes ≤ 5 años, el diagnóstico de asma es complejo porque los síntomas respiratorios (tos y sibilancias episódicas) también son comunes durante las infecciones respiratorias virales. Además, no existen pruebas de rutina para documentar una limitación del flujo de aire. La mayoría de los niños < 3 años se clasifican como silbantes tempranos transitorios y en niños > 3 años con sibilancias persistentes, el índice predictivo de asma (que incluye historia personal y familiar de alergia), en su nueva versión modificada, ayuda a predecir quiénes tienen mayor riesgo de padecer asma⁽¹⁶⁾.

Tabla 1. Índice predictivo de asma

Niño menor de tres años + sibilancias recurrentes (3 episodios broncoobstructivos/ año) API+ Un criterio mayor o dos menores	
Criterios mayores	Criterios menores
Historia de asma en algún padre	Rinitis alérgica diagnosticada por médico
Diagnóstico médico de dermatitis atópica	Sibilancias no relacionadas con resfriados
Sensibilización alérgica a uno o más aeroalérgenos	Eosinofilia en sangre periférica $\geq 4\%$
	Sensibilización alérgica a huevo, leche o frutos secos

2. Demostración objetiva de obstrucción variable al flujo de aire en la vía aérea

Las pruebas más utilizadas para determinar el flujo de aire son la espirometría forzada y la flujometría.

En los pacientes con un cuadro clínico sugestivo de asma se recomienda la espirometría como la prueba de primera elección para demostrar obstrucción al flujo de aire espiratorio, sobre todo en niños ≥ 6 años de edad. La espirometría mide el volumen de aire espirado durante un esfuerzo espiratorio máximo^(8,20).

Se pueden emplear otras pruebas objetivas complementarias para demostrar la limitación variable al flujo de aire como son el flujo espiratorio máximo (PEF, peak expiratory flow) sin embargo, no es muy específica para asma (sensibilidad baja 25 %, especificidad media), por lo que probablemente tendrá mayor utilidad para el monitoreo del paciente con asma establecida más que para el diagnóstico inicial. Se ha utilizado como alternativa a la espirometría en el niño pequeño con asma la oscilometría forzada por impulsos (IOS).⁽⁶⁾

Pruebas de provocación

Cuando tras la realización de una espirometría con prueba broncodilatadora el diagnóstico de asma no se puede confirmar, se pueden utilizar pruebas de provocación bronquial para demostrar la existencia de hiperrespuesta bronquial. La prueba de provocación con el ejercicio sería de elección ⁽¹⁹⁾, por ser sencilla de realizar y presentar una alta especificidad. Se calcularía mediante la fórmula: $\text{FEV1 basal} - \text{FEV1 post ejercicio} / \text{FEV1 basal} \times 100$. Una caída igual o mayor del 15% en el FEV1, se considera como una respuesta positiva.⁽²¹⁾

Estudio de la inflamación

Dado que en el asma suele haber un sustrato inflamatorio, puede ser útil observar el grado y el tipo de inflamación. La medición de la fracción de óxido nítrico en el aire exhalado (FeNO) es una técnica no invasiva que se ha popularizado en los últimos años. El óxido nítrico en el aire exhalado es un marcador subrogado del grado de inflamación eosinofílica de la vía aérea. Se han propuesto puntos de corte que permitirían distinguir el paciente con asma del sano. Aunque estos puntos de corte variarán en función de la técnica utilizada, para su determinación se han establecido niveles de normalidad, $< 35\text{ppb}$ (partes por billón) en menores de 12 años y $< 50\text{ppb}$ en mayores de 12 años^(20,14).

Eosinofilia sérica

Una cantidad de eosinófilos en sangre periférica $> 0.4 \times 10^9 / L$ o $> 3\%$ es un marcador de inflamación eosinofílica y por ello se relaciona con la gravedad del asma eosinofílica. Sugerimos utilizar la eosinofilia en sangre periférica, no para el diagnóstico de asma, sino como un marcador para el riesgo de exacerbaciones.⁽²⁰⁾⁽²²⁾

Estudio alérgico

Dado que el Asma es más frecuente, más persistente y grave en pacientes atópicos, es recomendable realizar un estudio alérgico en estos pacientes. Las pruebas cutáneas (prick test) tienen una alta sensibilidad y son fáciles de realizar, permitiendo estudiar múltiples alérgenos de una forma rápida y sencilla, por lo que son la primera prueba que hay que hacer en el estudio alérgico. Se realizarán con una batería de alérgenos que incluya los aeroalérgenos más frecuentes en nuestra zona, a los que se puede añadir otros alérgenos sospechosos por haberse observado la presencia de síntomas tras su contacto⁽¹⁴⁾. La determinación de IgE específica es un método más caro y lento, y puede usarse para confirmar, cuantificar o complementar los resultados de las pruebas cutáneas.

Otras pruebas complementarias pueden ser necesarias, en algunos casos, especialmente para esclarecer el diagnóstico diferencial. La radiografía de tórax y la prueba de tuberculina permiten descartar con rapidez otros problemas con síntomas similares, aunque su uso rutinario no es imprescindible. En los niños más pequeños y en los casos más graves será recomendable realizar también un test del sudor en caso de sospecha clínica⁽¹⁴⁾.

Diagnósticos diferenciales

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de sibilantes en el niño

Recién nacidos y lactantes < 3 meses	<ul style="list-style-type: none"> Displasia broncopulmonar Anomalías congénitas de la región laríngea (laringomalacia, parálisis de cuerdas vocales, angiomatosis laríngea, quistes, tumores) Anomalías congénitas de la tráquea y vías aéreas de mayor calibre (traqueomalacia, broncomalacia, estenosis traqueal o bronquial, fístula traqueo-esofágica) Anillos vasculares o membranas laríngeas
Lactantes de 3 a 12 meses	<ul style="list-style-type: none"> Croup Reflujo gastroesofágico y síndromes espirativos <ul style="list-style-type: none"> Fibrosis quística Anomalías cardíacas
Niños mayores de 1 año	<ul style="list-style-type: none"> Aspiración de cuerpo extraño Discinesia ciliar primaria Bronquiolitis obliterante Anomalías congénitas del pulmón y de las vías aéreas Disfunción de cuerdas vocales (adolescentes)

*Cualquier patología se puede presentar a cualquier edad.⁵

Tabla 3. Diagnóstico diferencial del asma en la infancia y adolescencia⁽⁵⁾

Enfermedades de la vía aérea superior	<ul style="list-style-type: none"> Rinitis alérgica Sinusitis Hipertrofia adenoidea
Obstrucción de la vía aérea inferior gruesa	<ul style="list-style-type: none"> Cuerpo extraño traqueal o bronquial Disfunción de cuerdas vocales Anillos vasculares Laringomalacia, traqueomalacia, membranas laríngeas, estenosis traqueal, estenosis bronquial, etc. Anomalías congénitas (atresia lobar segmentaria, enfisema lobar congénito, quiste broncogénico, secuestro pulmonar) Tumores mediastínicos, adenopatías, otras causas de compresión bronquial extrínseca Adenomas y granulomas endobronquiales
Obstrucción de la vía aérea inferior periférica	<p>Bronquiolitis vírica</p> <ul style="list-style-type: none"> Bronquiolitis obliterante (síndrome de Swyer-James-McLeod) Fibrosis quística Displasia broncopulmonar Bronquiectasias Disfunción ciliar
Otras causas	<p>Hábito tusígeno (tos psicógena)</p> <ul style="list-style-type: none"> Tos recurrente o crónica no debida a asma Tos ferina Neumonía Tuberculosis pulmonar Síndromes aspirativos: alteraciones de la succión-deglución, reflujo gastroesofágico, fístulas traqueo-esofágicas Cardiopatías congénitas con shunt izquierda-derecha, cardiomegalia Déficit de α1-antitripsina Síndrome de hiperventilación Alveolitis por hipersensibilidad Aspergilosis pulmonar alérgica - Inmunodeficiencia primaria Colagenopatías (Sarcoidosis, etc.)

Tratamiento

En ausencia de tratamiento curativo el objetivo ideal del tratamiento del asma es alcanzar el control total de la enfermedad. Un aspecto esencial para el éxito en el manejo del asma es la educación del niño asmático y su familia, que incluye verificar la adherencia al tratamiento y el correcto uso de los inhaladores.

El manejo farmacológico se divide en:

Medicación preventiva o de mantenimiento: Es aquella que debe administrarse a diario y durante largos periodos de tiempo.

Glucocorticoides inhalados (GCI): son el tratamiento de elección para la terapia de mantenimiento del asma debido a su alta afinidad y selectividad por su receptor, el gran efecto antiinflamatorio local, prolongada permanencia en el pulmón, baja biodisponibilidad oral y sistémica. Las sales más frecuentemente indicadas son la budesonida, fluticasona, mometasona y ciclesonida.^(23,24)

Tabla 4. Dosis de glucocorticoides inhalados⁽³⁾

Medicamentos	Dosis mínima diaria (µg)	Dosis media diaria (µg)	Dosis alta diaria (µg)
Dipropionato de beclometasona	100-200	> 200-400	> 400
Budesonida	100-200	> 200-400	> 400
Ciclesonida	80-160	> 160-320	> 320
Fluticasona	100-200	> 200-500	> 500
Furoato de mometasona	100-200	> 200-400	> 400

Antileucotrienos

Los leucotrienos son derivados del metabolismo del ácido araquidónico que se comportan como potentes mediadores de la inflamación en el asma bronquial. Los antagonistas de los receptores cisteinil leucotrieno como el Montelukast y Zafirlukast, son útiles en vista de que reducen los síntomas, mejoran la función pulmonar, disminuyen los requerimientos de salbutamol, la frecuencia y severidad de las crisis, reducen los eosinófilos en el esputo y suero⁽¹⁷⁾. Asociados a los CI podrían permitir la reducción de la dosis de estos en casos de asma persistente. El Montelukast está aprobado a partir de los 6 meses. La dosis en niños de 6-14 años es de 5 mg y en mayores de 14 años 10 mg⁽²⁰⁾.

Corticoides inhalados asociados a broncodilatadores de acción prolongada (CI/LABA)

Los broncodilatadores de acción prolongada relajan el músculo liso de la vía aérea, aumentan la depuración mucociliar y disminuyen la permeabilidad vascular; al ser selectivos sobre los receptores B2 tienen acción broncodilatadora con mínimos efectos cardiacos y potencian los efectos de los CI⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾. El inicio de la acción es a los 30 minutos para el Salmeterol y a los 2-5 minutos para el Formoterol. Los broncodilatadores de acción prolongada se administran siempre asociados a los CI. La rapidez en el inicio de acción del Formoterol hace que pueda utilizarse como aliviador y controlador lo que se conoce como terapia SMART (single maintenance and reliever therapy) cuya eficacia ha sido demostrada en adolescentes⁽²⁷⁾. El uso de terapia combinada está aprobado a partir de los 5 años⁽¹⁷⁾.

Anticolinérgicos: Tiotropio (LAMA)

El Tiotropio es un antagonista muscarínico de larga acción (LAMA) que puede ser utilizado como controlador en mayores de 12 años. Ha demostrado que mejora la función pulmonar y disminuye las crisis. La dosis de Tiotropio es de 5 microgramos en una sola dosis diaria⁽¹⁷⁾. Anticuerpos monoclonales

El Omalizumab es un anticuerpo monoclonal anti-Inmunoglobulina E (Ig E) que puede ser utilizado en niños mayores de 6 años con asma alérgica severa no controlada. Diversos estudios han demostrado eficacia terapéutica con reducción de las crisis, de las hospitalizaciones, mejoría en la función pulmonar y en la calidad de vida en niños mayores de 6 años con asma alérgica grave. En diversos estudios se comprobó además que se pudo reducir la dosis de corticoides inhalados. La eficacia de agregar omalizumab a pacientes con asma alérgica moderada a severa se acompaña de un perfil de seguridad aceptable. El Mepolizumab (antiinterleukina 5) y el Benralizumab (antiinterleukina 5) también pueden ser utilizados en mayores de 12 años con Asma severo ambos por vía subcutánea (escalón 5)^(28, 29,14).

Inmunoterapia

Cuando exista algún alérgeno como desencadenante de los cuadros o haya datos de rinitis alérgica, es un tratamiento que no debe ser desechado, aunque sólo debe utilizarse por alergólogos certificados, ya que su manejo inadecuado puede desencadenar cuadros alérgicos graves. No es un tratamiento para el asma sino para el proceso alérgico, y se dirige a alérgenos que no se pueden evitar. La Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica recomienda que la inmunoterapia con alérgenos (AIT) administrada por vía subcutánea o sublingual es beneficiosa para el asma alérgica leve y moderada, siempre que el asma no esté adecuadamente controlada por la farmacoterapia. También puede ser considerada en pacientes con asma y rinoconjuntivitis asociada^(17,23).

Medicación de rescate

Los medicamentos que se necesitan durante la crisis asmática se dividen en broncodilatadores de acción rápida y medicamentos antiinflamatorios.

Broncodilatadores

Salbutamol y otros adrenérgicos

El Salbutamol es el agonista β_2 de acción corta de elección para iniciar el tratamiento de la crisis asmática leve o moderada. La recomendación es utilizarlo en inhaladores de dosis medida (pMDI) + cámara espaciadora, debido al costo-beneficio. Sin embargo, en crisis graves la eficacia de un agonista β_2 de acción corta, administrado por pMDI es menor. Además, la vía nebulizada se prefiere cuando la crisis de asma se acompaña de desaturación y requiere la administración de oxígeno suplementario. La dosis recomendada por vía inhalatoria: 0.15 - 0.3 mg/Kg.

El uso de Adrenalina como adrenomimético carece de especificidad y no es más eficaz que el salbutamol.

Bromuro de ipratropio

Actúan bloqueando los receptores colinérgicos con disminución de la broncoconstricción. El mismo no se recomienda por encima del agonista β_2 de acción corta (SABA); sin embargo, puede ser útil en los pacientes con reacciones adversas al salbutamol o que tengan contraindicaciones para su uso. Se recomienda su uso junto con un SABA en la fase inicial de la crisis.

Sulfato de magnesio intravenoso

Indicado en las crisis moderadas que no responde al tratamiento inicial y en las crisis severas desde el inicio. La administración de sulfato de magnesio endovenoso dentro de la primera hora de ingreso al hospital, en niños con asma aguda grave redujo significativamente la necesidad de asistencia ventilatoria mecánica. La vía intravenosa es más eficaz.

La dosis recomendada es 50 mg/kg en 30 minutos, se puede repetir. Máximo 2 gramos/dosis. En infusión continua a pasar en 4 horas, se debe monitorizar al paciente ya que puede producir hipotensión como efecto adverso ^(20, 30, 24).

Medicamentos antiinflamatorios

Los Glucocorticosteroides sistémicos son el antiinflamatorio de primera elección

La dosis diaria de Prednisona es de 1-2 mg/kg del peso ideal (o su equivalente de otros esteroides), máximo 60 mg, manteniendo la misma dosis entre 5 a 7 días, suspendiéndola sin necesidad de reducción progresiva^(30,17).

Bibliografía

1. Comitee GS. Global Initiative for Asthma 2021 Updates. 2021.
2. Hansen TE, Evjenth B, Holt J. Increasing prevalence of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and eczema among schoolchildren: Three surveys during the period 1985-2008. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2013;102(1):47-52.
3. Navarrete-rodríguez E, Luis JJ. Asma en pediatría. *Rev Fac Med UNAM*. 2016;59:5-15.
4. Belinchón JP, Casanueva CO, Méndez SDA. Nuevo abordaje en el tratamiento del niño con asma. *Pediatr Integr*. 2021;25(2):67-75.
5. Rubia SG De, Sánchez SP. Asma: concepto, fisiopatología, diagnóstico y clasificación. (2).
6. Frank van Steenberghe, Tuinhof A. Sibilancias en el lactante. *Angewandte Chemie International Edition*, 6(11), 951-952. 2009.
7. Arias J, Ortíz M, Restrepo J. Asma en población pediátrica. *Cencia la salud*. 2018;4(1):35-40.
8. Ana D, Buoggermini E. Guía Mexicana del Asma GUIMA 2017. 2017;
9. Feleszko W, Ruszczynski M, Jaworska J, Strzelak A, Zalewski BM, Kulus M. Environmental tobacco smoke exposure and risk of allergic sensitisation in children: A systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2014;99(11):985-92.
10. Haataja P, Korhonen P, Ojala R, Hirvonen M, Paassilta M, Gissler M, et al. Asthma and atopic dermatitis in children born moderately and late preterm. *Eur J Pediatr*. 2016;175(6):799-808.
11. Hallit S, Raheison C, Abou Abdallah R, Hallit R, Salameh P. Correlation of types of food and asthma diagnosis in childhood: A case-control study. *J Asthma*. 2018;55(9):966-74.
12. Voge GA, Carey WA, Ryu E, King KS, Wi C II, Juhn YJ. What accounts for the association between late preterm births and risk of asthma? *Allergy Asthma Proc*. 2017;38(2):152-6.
13. Jartti T, Gern JE. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. *J Allergy Clin Immunol [Internet]*. 2017;140(4):895-906. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.08.003>
14. Gil LM, Blasco JL. Asma : aspectos clínicos y diagnósticos. 2019;(1):103-15.
15. Moral Gil L, Asensi Monzó M, Juliá Benito JC, Ortega Casanueva C, Paniagua Calzón NM, Pérez García MI, Rodríguez Fernández-Oliva CR, Sanz Ortega J, Valdesoiro Navarrete L VMJA en pediatría. C regAp [Internet]. A (España): LM 2021. [revisión; consultado]. D en: (URL). Consenso regAp.
16. Vázquez García JC, Salas Hernández J. Guía Mexicana del Asma 2017. *Neumol Cir Torax [Internet]*. 2017;76(1):137. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2626301&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
17. Pinchak C. Gpc Asma Pediatría Uruguay. Asma En Pediatría [Internet]. 2019;1-132. Available from: https://gard-breathefreely.org/wp-content/uploads/2019/11/guia_asma_pediatria_20_08_019_web.pdf
18. Castro-Rodríguez JA, Cifuentes L, Martínez FD. Predicting asthma using clinical indexes. *Front Pediatr*. 2019;7(JULY):1-9.
19. García-río F, Calle M, Burgos F, Casan P, Galdiz JB, Giner J, et al. Espirometría. 2013;49(9):388-401.
20. Española G, El P, Del M. www.gemasma.com.
21. Caro FÁ, González MG. Asma: concepto, fisiopatología, diagnóstico y clasificación. 2021;(2):56-66.

22. Vidal G. A. Utilidad de los marcadores inflamatorios en el control del asma pediátrica. *Rev Chil Pediatría*. 2015;86(3):206–13.
23. Torres J, Casanueva C, Tortajada M. Tratamiento del asma pediátrica. Tratamiento de la crisis de asma. *Protoc Diagnósticos y Ter en Pediatría* [Internet]. 2019;2(1):117–32. Available from: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/04_crisis_asmatica.pdf
24. Moral L, Asensi Monzó M, Juliá Benito JC, Ortega Casanueva C, Paniagua Calzón NM, Pérez García MI, et al. Asma en pediatría: consenso REGAP. *An Pediatría*. 2021;95(2):125.e1-125.e11.
25. Giubergia V. Guía de diagnóstico y tratamiento: Asma bronquial en niños \leq 6 años. Actualización 2016. Resumen ejecutivo. *Arch Argent Pediatr*. 2016;114(6):595–6.
26. Corren J, Kavati A, Ortiz B, Colby JA, Ruiz K, Maiese BA, et al. Efficacy and safety of omalizumab in children and adolescents with moderate-to-severe asthma: A systematic literature review. *Allergy Asthma Proc*. 2017;38(4):250–63.
27. Consensus I, Pediatric on Asthma I. *WAI022 final.pdf*. 2015;67(8):976–97. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4442800/pdf/nihms691185.pdf>
28. Braunstahl GJ, Chen CW, Maykut R, Georgiou P, Peachey G, Bruce J. The eXpeRience registry: The “real-world” effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respir Med* [Internet]. 2013;107(8):1141–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.04.017>
29. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: A systematic review. *Chest*. 2011;139(1):28–35.
30. Global Initiative for Asthma. Manejo y Prevención del asma para adultos y niños mayores de 5 años. *Gina* [Internet]. 2019;1–37. Available from: www.ginasthma.org

Asma alérgico en adultos vista por el Alergólogo

David Loli Ausejo, Santiago Quirce Gancedo

1. Introducción

El Asma se define como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, caracterizada por episodios recurrentes de obstrucción debidos a la presencia de broncoespasmo, hipersecreción de moco y edema de la mucosa bronquial. Esta obstrucción es reversible de manera parcial o completa con medicación o de manera espontánea. Actualmente es considerada un síndrome que incluye diferentes fenotipos clínicos y que, aunque poseen etiologías diferentes, comparten manifestaciones clínicas similares ⁽¹⁾. Los dos fenotipos clínicos más característicos del asma son Asma alérgico y no alérgica, estimándose una mayor prevalencia de la primera, sobre todo en los pacientes asmáticos jóvenes, pero también en los adultos ^(2,3). El Asma alérgico puede definirse clínicamente por la identificación de sensibilización alérgica y la correlación entre la exposición y aparición de síntomas de Asma ⁽²⁾, usualmente asociado a la presencia de anticuerpos IgE. Es causada tras la inhalación de un alérgeno que interacciona con la IgE presente en los receptores de alta afinidad de los mastocitos de la mucosa bronquial, desencadenándose una respuesta inflamatoria orquestada por células Th2, por lo que el fenotipo inflamatorio es habitualmente eosinofílico.

En general, la prevalencia de Asma puede variar según el país, la raza, la edad, los factores ambientales y el método usado para diagnosticarla, estimándose una prevalencia entre 2 y 12% ⁽¹⁾. En las consultas de Alergología el Asma es la segunda enfermedad más frecuente, después de la rinoconjuntivitis alérgica ⁽⁴⁾.

El Asma alérgico puede presentarse a cualquier edad, desde los 2-4 años hasta los 75 años y más, siendo reconocida también en población anciana. Según su evolución, se clasifica generalmente en estacional o perenne. La forma estacional es típica del Asma polínico, cursando con exacerbaciones dependientes del momento de polinización a lo largo del año. La forma perenne, usualmente asociada con la alergia a ácaros, hongos o los animales domésticos, se caracteriza por la aparición de los síntomas de manera más o menos constante a lo largo de todo el año, pudiendo variar la intensidad de los síntomas en función de la concentración de los alérgenos ambientales.

2. Aeroalérgenos

Los aeroalérgenos son antígenos, en general proteínas de pequeño tamaño, transportados por el aire y capaces de inducir la producción de anticuerpos IgE específicos en individuos predispuestos, por lo que son los agentes desencadenantes de exacerbaciones asmáticas en los pacientes sensibilizados.

2.1. Pólenes

Los pólenes se consideran el principal aeroalérgeno causal de enfermedad respiratoria alérgica. En España constituyen alrededor del 70% de los agentes etiológicos de rinoconjuntivitis alérgica y del 66% de Asma alérgico ⁽⁴⁾. Los pacientes con Asma polínico pueden presentar agudizaciones limitadas a periodos específicos a lo largo del año y además se ha comprobado la asociación entre exacerbaciones de Asma con las concentraciones de polen ambiental, incluso a niveles bajos.

2.2. Ácaros

Los ácaros del polvo doméstico incluyen a la familia Pyroglyphidae (géneros *Dermatophagoides* y *Euroglyphus*) en zonas tropicales además incluyen la *Blomia tropicalis* y en áreas de manipulación de cereales aparecen ácaros de depósito: *Lepidoglyphus destructor*, *Tyrophagus putrescentiae*, *Acarus siro*. La reproducción y el desarrollo de los ácaros depende del microclima del domicilio, siendo un ambiente ideal con humedad relativa del 75% y temperatura entre 25 y 30 °C. El polvo de los colchones contiene las mayores concentraciones de ácaros, pudiendo también encontrarlos en las alfombras y los muebles tapizados. Estudios han demostrado la asociación entre exposición temprana y el riesgo de asma y sibilancias de inicio tardío.

2.3. Epitelios

Los epitelios de mamíferos son una importante causa de alergia respiratoria tanto en el medio doméstico como laboral. Las pequeñas partículas de los alérgenos de perro y de gato se dispersan fácilmente en el aire, pudiendo adherirse en la ropa y comprobándose incluso su presencia en hogares y lugares públicos donde no hay mascotas. Algunos estudios sugieren un efecto protector de la exposición a los animales durante la primera infancia, asociando una menor prevalencia de sensibilización durante la niñez, aunque en los ya sensibilizados, la exposición a los alérgenos de animales puede ocasionar hiperreactividad bronquial y empeorar la clínica asmática. La homología o similitud estructural entre diferentes alérgenos de perros y gatos (albúminas y lipocalinas) explican la reactividad cruzada entre ellos y con otros mamíferos. Otros aeroalérgenos menos frecuentes incluyen a los provenientes de caballos, conejos, cobayas, ratas y ratones.

2.4. Hongos

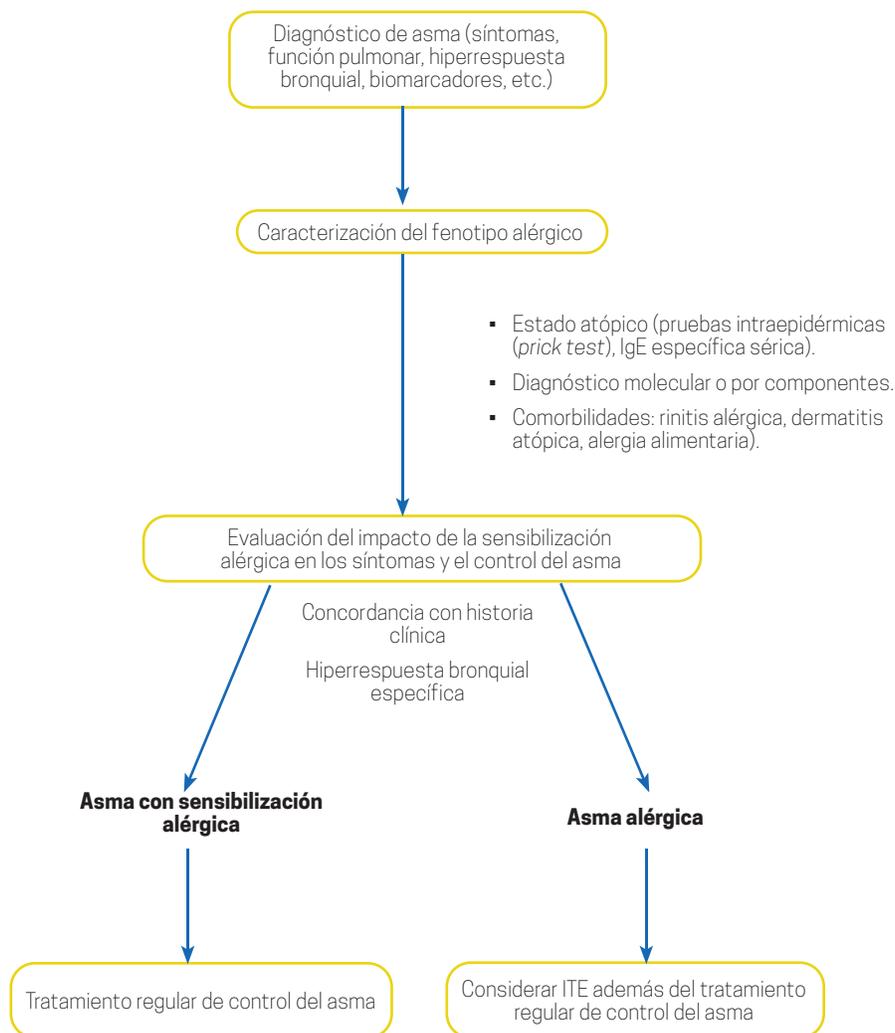
Las esporas de hongos están ampliamente distribuidas en el mundo y están vinculadas a enfermedades del tracto respiratorio superior e inferior. En los pacientes asmáticos sensibilizados, la exposición a las esporas está asociada a exacerbaciones e hiperreactividad bronquial. En el exterior, el tiempo húmedo favorece el crecimiento de los hongos y el tiempo soleado y ventoso la diseminación de las esporas. Los hongos más asociados a sensibilización fúngica incluyen *Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, *Cladosporium herbarum* y *Penicillium chrysogenum*.

3. Diagnóstico

3.1. Historia clínica

Es la principal herramienta para el abordaje diagnóstico del Asma alérgico ya que nos permite identificar factores de riesgo personales y familiares y establecer la sospecha entre la exposición a un alérgeno o alérgenos y la presencia de los síntomas cardinales de asma: sibilancias, tos, opresión torácica y dificultad respiratoria. Existe una elevada prevalencia de rinoconjuntivitis alérgica y dermatitis atópica en pacientes con asma alérgica, por lo cual, en la anamnesis deberá considerarse la presencia de síntomas de rinitis, dermatitis y la historia familiar de asma o atopia. En la exploración física, las sibilancias espiratorias en la auscultación son lo más característico, pudiendo también encontrar afectación nasal (mediante rinoscopia anterior) por su frecuente asociación con la rinitis y alteraciones cutáneas por su asociación con el eccema atópico. La ausencia de manifestaciones clínicas durante la exploración física no descarta la presencia de Asma.

Ante la sospecha clínica mediante la anamnesis detallada, el diagnóstico deberá buscar objetivar la presencia de una limitación variable del flujo de aire espiratorio y, si corresponde, de la etiología alérgica^(1,5) (figura 1).

Figura 1. Aproximación diagnóstica y manejo terapéutico (adaptado de ref. 5).

Después de un diagnóstico preciso de asma, la investigación del fenotipo alérgico incluye la evidencia de sensibilización a un alérgeno específico. El paso esencial es la confirmación de la sensibilización alérgica como el principal factor desencadenante de síntomas y del control del asma.

3.2. Técnicas diagnósticas de etiología alérgica

3.2.1. Pruebas cutáneas

Las pruebas intraepidérmicas (*prick test*) son la técnica más importante y utilizada para el diagnóstico etiológico de la enfermedad respiratoria alérgica. Son el método de elección por su alta sensibilidad, seguridad, rapidez, sencillez y bajo coste⁽⁶⁾ para la detección de IgE *in vivo*. La técnica intraepidérmica (tabla 1) consiste en poner una gota de los extractos estandarizados de alérgenos a probar sobre la superficie volar del antebrazo y con una lanceta realizar una punción en la epidermis (“puntura”) a través de esas gotas. Además, se realizará un control positivo con histamina o fosfato de codeína, y otro negativo con el diluyente del extracto alérgico

o suero salino. La lectura se realiza a los 15 minutos y se considera positiva si se produce una pápula igual o mayor de 3 mm con respecto al control negativo.

Tabla 1. Batería estándar de aeroalérgenos empleados en las pruebas cutáneas de punción intraepidérmicas o *prick-test** (adaptado de GEMA 5.0, ref. 1)

Ácaros	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> , <i>Dermatophagoides farinae</i> , <i>Lepidoglyphus destructor</i> , <i>Blomia tropicalis</i> .
Epitelios	Gato, perro.
Pólenes	Gramíneas, <i>Olea europaea</i> , <i>Cupressus spp.</i> , <i>Platanus spp.</i> , <i>Salsola kali</i> , <i>Parietaria judaica</i> , <i>Artemisia vulgaris</i> .
Hongos	<i>Alternaria alternata</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> .

* Se pueden añadir otros extractos según exposición ambiental (como alérgenos profesionales) o por prevalencia geográfica.

3.2.2. Determinaciones in vitro

La determinación de la IgE sérica total, aunque no es específica, puede orientar sobre la presencia de atopia. La determinación de la IgE específica es menos sensible y más específica que las pruebas cutáneas⁽⁷⁾, siendo especialmente útil cuando estas no se pueden realizar (tratamiento anticoagulante, linfedema en ambos brazos, fobia del paciente) o el resultado es dudoso o incongruente con la clínica. Además, la determinación de IgE frente a componentes alérgenos o diagnóstico molecular (mediante ImmunoCAP™, ELISA o panel alérgénico microarray ISAC®), permite discernir entre sensibilización primaria y reactividad cruzada en los pacientes polisensibilizados, a través de la identificación de sensibilización a proteínas alérgicas. También permite identificar marcadores de gravedad, optimizando así la selección de los componentes de la inmunoterapia específica con alérgenos⁽⁸⁾.

3.2.3. Pruebas de provocación

3.2.3.1. Prueba de provocación nasal

La prueba de provocación nasal específica con alérgenos es la prueba de referencia para el diagnóstico de rinitis alérgica, y puede utilizarse en caso de alta sospecha clínica y resultados negativos tanto en la prueba intraepidérmica como en la determinación de IgE específica sérica o en pacientes polisensibilizados. Además, también está indicada en el estudio etiológico (causa-efecto) de las enfermedades respiratorias alérgicas de origen laboral. Es una prueba extremadamente segura, reproducible, con muy altos valores predictivos positivo y negativo. La respuesta se puede valorar mediante parámetros subjetivos (rinoscopia anterior, escala visual analógica) y objetivos (pico flujo máximo inspiratorio nasal, rinomanometría, rinometría acústica).

3.2.3.2. Prueba de provocación bronquial específica

Su principal indicación es demostrar la existencia de una relación causal entre los síntomas del paciente y su exposición a determinados agentes ambientales u ocupacionales (aerosoles, polvos, humos, vapores). Puede ser útil cuando existe discrepancia entre la historia clínica y los resultados de sensibilización obtenidos, en casos de Asma ocupacional o profesional en los que el paciente está expuesto a diferentes sustancias potencialmente responsables de asma ocupacional.

Es una prueba altamente específica y no exenta de riesgo por lo que no se recomienda de forma rutinaria y necesita ser realizada por personal cualificado y con experiencia en su realización bajo estricta monitorización.

Se realiza mediante nebulización directa (agentes solubles) o mediante exposición en una cabina de provocación (agentes no solubles o en forma de gases, humos o vapores). Cuando el agente es soluble, se preparan soluciones con concentraciones crecientes del agente causal que son administrados en aerosol mediante un nebulizador. La prueba se considera positiva cuando se evidencia un descenso del $FEV_1 >15\%$ respecto al valor basal⁽⁹⁾.

3.3. Pruebas de función pulmonar

3.3.1. Espirometría forzada

Es la prueba diagnóstica de primera elección para valorar la reversibilidad de la obstrucción bronquial y confirmar el diagnóstico de asma. Consiste en que el paciente, tras una inspiración máxima, realice una espiración de todo el aire, en el menor tiempo posible. La capacidad vital forzada (FVC) es el volumen total que expulsa el paciente desde la inspiración máxima hasta la espiración máxima y su valor normal es mayor del 80% del teórico. El FEV_1 o VEMS (volumen máximo espirado en el primer segundo de una espiración forzada) es el volumen que se expulsa en el primer segundo de una espiración forzada y su valor normal es mayor del 80% del valor teórico. El FEV_1 es el parámetro espirométrico que estando reducido confirma la obstrucción, ya que traduce una reducción en la velocidad de salida del aire por las vías respiratorias y, además, permite establecer la gravedad de la obstrucción e indica el riesgo de futuras exacerbaciones.

El criterio diagnóstico de asma mediante espirometría forzada se confirma cuando hay mejoría del FEV_1 mayor o igual de 200 ml y del 12% del valor inicial tras la prueba broncodilatadora (PBD). Esta PBD consiste en la repetición de la espirometría forzada tras 15 minutos de haber realizado 4 inhalaciones de 100 µg de salbutamol (o su equivalente de terbutalina) mediante inhalador presurizado con cámara espaciadora o tras 2 semanas de tratamiento con glucocorticoides sistémicos. Un criterio de PBD alternativo es un aumento del flujo espiratorio máximo (PEF, o pico flujo (*peak-flow*)) mayor de 60 L/min o de un 20%.

3.3.2. Monitorización diaria del pico flujo

Se realiza con un medidor de flujo espiratorio máximo (puede utilizarse uno portátil), el cual es útil para monitorizar la obstrucción a través del tiempo y también para determinar la efectividad del tratamiento. Una variabilidad mayor del 20% durante más de tres días de una misma semana en un registro realizado durante dos semanas es un criterio diagnóstico de Asma.

3.3.3. Oscilometría de impulsos (IOS)

La oscilometría de impulsos (IOS) es una prueba de función respiratoria que permite evaluar la impedancia del sistema respiratorio a diferentes longitudes de onda sonora. Permite diagnosticar la obstrucción, gravedad y respuesta a la PBD, siendo especialmente útil en pacientes poco colaboradores como los ancianos o niños, dado que la prueba no es dependiente de esfuerzo. La PBD es positiva si hay una reducción de resistencias totales (R_T) de un 20 a 40%⁽¹⁰⁾.

3.3.4. Prueba de broncoconstricción

Consiste en la determinación de la hiperrespuesta bronquial (HRB), especialmente en los pacientes con sospecha clínica y que no se ha podido demostrar reversibilidad mediante espirometría forzada. La HRB se define como la respuesta obstructiva de las vías aéreas ante estímulos que habitualmente solo provocan una respuesta escasa o incluso nula. Se puede evaluar de manera inespecífica mediante diversos agonistas farmacológicos directos (metacolina, histamina) o indirectos (manitol, solución salina hipertónica, o si es con fines de investigación con adenosina monofosfato), con estímulos no farmacológicos como el ejercicio, aire frío, o

de manera específica con alérgenos como se ha mencionado previamente. Se considera una prueba positiva si se evidencia un descenso igual o mayor al 20% (en algunos casos el 15%) del FEV₁ con respecto al valor de referencia basal

3.4. Marcadores de inflamación

3.4.1. Medición de óxido nítrico exhalado

La fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) se trata de una prueba sencilla, de bajo coste y no invasiva de inflamación bronquial del fenotipo alérgico. Su determinación conlleva utilidad para el seguimiento terapéutico y confirmación diagnóstica. Actualmente se establece un punto de corte de 40 partes por billón (ppb) ⁽¹⁾ en pacientes que no reciben glucocorticoides, aunque los niveles pueden variar con la edad, las infecciones víricas, el tabaco, el sexo o la rinitis alérgica. Un valor normal no excluye el diagnóstico de asma, especialmente en las personas no atópicas.

3.4.2. Medición de eosinofilia

Los eosinófilos son un marcador de daño tisular como consecuencia de una reacción inflamatoria de tipo 2 (T2). La determinación de niveles elevados de eosinófilos en sangre periférica o en el recuento celular a través de esputo inducido, aunque no es específica (también elevada en bronquitis eosinofílica, aspergilosis broncopulmonar alérgica o en un subgrupo de pacientes con EPOC), puede asociarse con asma grave, reducción del FEV₁ y necesidad del tratamiento con corticosteroides ⁽¹¹⁾.

3.5. Otros biomarcadores

3.5.1. MicroRNAs (miRNAs):

Son una familia de pequeñas moléculas de RNA que se secretan al medio extracelular y son resistentes a la degradación. La expresión de miR-629-3p, miR-223-3p y miR-142-3p han sido sugeridos como posibles biomarcadores útiles predictores de gravedad de la enfermedad. La expresión de miR-146b, miR-206, y miR-720 podría funcionar como predictor de riesgo de exacerbaciones en pacientes pediátricos ⁽¹²⁾.

3.6. Técnicas de imagen

3.6.1. Radiografía de tórax

Aunque no existe evidencia de su utilidad diagnóstica en el manejo de rutina del paciente asmático, su principal beneficio se encuentra en el contexto de un ingreso por exacerbación asmática. En ellas se pueden identificar alteraciones radiológicas hasta en el 41% de los pacientes, siendo el neumotórax y el neumomediastino los más importantes (hasta un 2,5% de los pacientes ingresados por Asma).

3.6.2. Tomografía computarizada

Su principal utilidad en el paciente asmático está relacionada al diagnóstico de complicaciones o de patologías asociadas (Aspergilosis broncopulmonar, Neumonía eosinofílica o Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis) o en el caso de pacientes asmáticos graves con descompensaciones agudas. Se considera el estándar para el diagnóstico de neumotórax.

4. Tratamiento

Según las guías para el manejo del Asma ^(1,13) el objetivo principal del tratamiento del asma es lograr y mantener el control de la enfermedad lo antes posible, además de prevenir las exacerbaciones y la obstrucción crónica al flujo aéreo, y reducir al máximo la mortalidad. Para lograr estos objetivos la estrategia se basa en un tratamiento farmacológico óptimo, medidas de supervisión, control ambiental, inmunoterapia con alérgenos y educación para el Asma ^(1,13).

4.1. Tratamiento no farmacológico

4.1.1. Educación para el asma

Se busca proporcionar al paciente los conocimientos y las habilidades necesarias para mejorar su autocuidado y el cumplimiento terapéutico. Se debe indicar un plan de acción por escrito con el objetivo de detectar precozmente el agravamiento del asma para poder instaurar acciones para su rápido control. Las intervenciones educativas y el uso de la telemedicina pueden mejorar la adhesión al tratamiento.

4.1.2. Tabaquismo

Los pacientes asmáticos fumadores presentan síntomas más graves y peor respuesta al tratamiento con corticoides inhalados por lo que se debe insistir en la deshabituación tabáquica e informar de las medidas existentes para lograrlo.

4.1.3. Evitación de aeroalérgenos

Cuando sea posible, se debe evitar o minimizar la exposición a los alérgenos a los que el paciente esté sensibilizado. Algunas medidas incluyen el uso de barreras físicas (fundas de colchones, mascarillas, gafas protectoras), reducción de los reservorios alérgicos (reducción de la humedad, aspirado de moquetas, baño frecuente de mascotas), regulación de la humedad y temperatura (factores críticos para el crecimiento de hongos y ácaros del polvo doméstico), utilización de filtros de alta eficiencia (HEPA) en los sistema de ventilación, y la evitación de las fuentes alérgicas definidas (alérgenos ocupacionales o las mascotas en alérgicos a epitelios). Para pacientes sensibilizados a alérgenos de exteriores, el cierre de ventanas y puertas, permanecer en interiores cuando los recuentos de pólenes y hongos sean altos y el uso de aire acondicionado puede reducir la exposición.

4.2. Tratamiento farmacológico

El tratamiento debe ajustarse de forma continua buscando que el paciente esté siempre controlado, por lo que debe adaptarse según los escalones terapéuticos (tabla 2) y se revisa en visitas periódicas.

Tabla 2. Escalones terapéuticos del tratamiento de mantenimiento del asma del adulto (adaptado de GEMA 5.0, ref. 1).

	ESCALÓN 1	ESCALÓN 2	ESCALÓN 3	ESCALÓN 4	ESCALÓN 5	ESCALÓN 6	
Tratamiento de mantenimiento	De elección	-	GCI a dosis bajas	GCI a dosis bajas + LABA	GCI a dosis medias + LABA	GCI a dosis altas + LABA	Tratamiento escalón anterior + biológicos según fenotipo
	Otras opciones	-	ARLT	GCI a dosis medias GCI a dosis bajas + ARLT	GCI a dosis medias + ARLT	Si mal control añadir uno o más: - Tiotropio y/o - ARLT y/o - Teofilina y/o - Azitromicina	Si fracaso opciones previas: Termoplastia endobronquial. Si persiste mal control considerar: - GC orales - Triamcinolona IM
	A demanda	SABA o GCI+formoterol GCI+salbutamol	SABA o GCI+formoterol* GCI+salbutamol* (*sin tratamiento de mantenimiento)	SABA o GCI+formoterol	SABA o GCI+formoterol	SABA o GCI+formoterol	SABA o GCI+formoterol
Educación, control ambiental, tratamiento de la rinitis y otras comorbilidades							
CONSIDERAR INMUNOTERAPIA CON ALÉRGICOS							

4.2.1. Medicamentos de mantenimiento

Son los que se deben administrar de forma continua y durante periodos prolongados para obtener un buen control del asma. Incluyen a los glucocorticoides inhalados o sistémicos, antagonistas de los receptores de leucotrienos, agonistas betaadrenérgicos de acción prolongada, Tiotropio y anticuerpos monoclonales (Omalizumab, Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab y Dupilumab).

4.2.2. Medicamentos de alivio

Son los que se utilizan a demanda (o “de rescate”) para tratar de forma rápida las exacerbaciones asmáticas o prevenir la broncoconstricción. En este grupo se encuentran los agonistas betaadrenérgicos de acción corta inhalados, y los anticolinérgicos de acción corta inhalados. También se pueden considerar a las combinaciones de formoterol/corticoides inhalados utilizados de rescate.

4.3. Inmunoterapia con alérgenos

Es una opción terapéutica en los pacientes en los que la sensibilización alérgica tenga un rol prominente en la enfermedad. Involucra la identificación y uso de alérgenos clínicamente relevantes, y la administración

controlada y repetida de extractos en dosis progresivamente mayores para atenuar la respuesta alérgica e inducir tolerancia, consiguiendo así reducir o eliminar las manifestaciones clínicas asociadas a su exposición. La **inmunoterapia subcutánea (SCIT)** consiste en la inyección subcutánea del extracto alérgico con una aguja hipodérmica en la zona dorsolateral del brazo. La SCIT con aeroalérgenos puede llevarse a cabo con extractos nativos o modificados siguiendo una fase de inicio convencional o agrupada, que va seguida de una pauta de mantenimiento mensual durante un periodo de 3-5 años. En los pacientes asmáticos la SCIT se ha asociado con una reducción en scores de síntomas, requerimientos de medicación y mejoría de hiperrespuesta bronquial.

La **inmunoterapia sublingual (SLIT)** consiste en la aplicación de un extracto alérgico en la mucosa bucal bajo la lengua, tanto en solución acuosa como en comprimidos liofilizados. Puede administrarse en domicilio, sin fase de inicio o con una fase de inicio más corta que la SCIT, y con una fase de mantenimiento en pauta diaria o a días alternos durante 3-5 años.

Referencias

1. Guía Española de Manejo del Asma, versión GEMA 5.0 (2020). Disponible en: <https://www.gemasma.com>.
2. Schatz M, Rosenwasser L. The allergic asthma phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2:645-8; quiz 649.
3. Quirce S, Heffler E, Nenashva N, Demoly P, Menzies-Gow A, Moreira-Jorge A, et al. Revisiting late-onset asthma: Clinical characteristics and association with allergy. *J Asthma Allergy* 2020;13:743-52.
4. Ojeda, P, Sastre J, Olaguibel JM, Chivato T, and investigators participating in the National Survey of the Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology Alergológica 2015. "Alergológica 2015: A National Survey on Allergic Diseases in the Adult Spanish Population". *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2018;28:151-64.
5. Agache I, Lau S, Akdis CA, Smolinska S, Bonini M, Cavkaytar O, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. *Allergy.* 2019;74:855-73.
6. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, et al. Practical guide to skin prick test in allergy to aeroallergens. *Allergy* 2012;67:18-24.
7. Calabria CW, Dietrich J, Hagan L. Comparison of serum-specific IgE (ImmunoCAP) and skin-prick test results for 53 inhalant allergens in patients with chronic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2009;30:386-96.
8. González-Mancebo E, Domínguez-Ortega J, Blanco-Bermejo S, González-Seco E, Trujillo MJ, de la Torre F, et al. Comparison of two diagnostic techniques, skin-prick test and component resolved diagnosis in the follow-up of a cohort of paediatric patients with pollinosis. Multicentre pilot study in a highly exposed allergenic area. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2017;45:121-6.
9. Vandemplas O, Suojalehto H, Aasen TB, Baur X, Burge PS, de Blay F, et al; ERS Task force on specific inhalation challenges with occupational agents. Specific inhalation challenge in the diagnosis of occupational asthma: consensus statement. *Eur Respir J.* 2014;43:1573-87.
10. Bednarek M, Grabicki M, Piorunek T, Batura-Gabryel H. Current place of impulse oscillometry in the assessment of pulmonary diseases. *Respir Med.* 2020;170:105952.
11. Woolnough K, Wardlaw AJ. Eosinophilia in pulmonary disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35:477-92.
12. Benincasa G, DeMeo DL, Glass K, Silverman EK, Napoli C. Epigenetics and pulmonary diseases in the horizon of precision medicine: a review. *Eur Respir J.* 2020:2003406.
13. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2020. Disponible en https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final_-wms.pdf.

Asma alérgico en adultos vista por el Neumólogo



Dra. Natalia García Batista

Concepto

El Asma es una enfermedad crónica, inflamatoria, no transmisible y heterogénea de las vías aéreas respiratorias. Se asocia a una obstrucción de flujo aéreo variable debido a una hiperrespuesta bronquial. Esta hiperrespuesta bronquial se debe al remodelamiento de la vía aérea junto a un incremento del grosor de la pared, disminución en la integridad epitelial, excesiva deposición de colágeno subepitelial, hiperplasia de células de Goblet productoras de moco, hiperplasia del músculo liso y una vascularidad incrementada. Sin embargo, estos hallazgos no son necesarios ni suficientes para el diagnóstico ⁽¹⁻⁵⁾.

Actualmente se considera el asma como un síndrome que engloba diferentes características observables (fenotipos) y diferentes mecanismos fisiopatológicos (endotipos) que se asocian a comorbilidades ⁽⁵⁾.

Epidemiología

Existe gran variabilidad en la prevalencia del Asma en todo el mundo de acuerdo con la edad, la localización geográfica, la predisposición genética, el género, la exposición a factores de riesgo, la preexistencia de enfermedades alérgicas y la contaminación atmosférica. Alcanza una prevalencia entre 2 y 32% de la población en diferentes países; por lo que constituye un problema de salud pública en aspectos de costos sanitarios, ausentismo laboral y disminución de la calidad de vida ⁽¹⁻³⁾.

Fenotipos

Se define fenotipo como una característica observable que puede estar asociada con un mecanismo subyacente llamado endotipo [2]. Los fenotipos son agrupaciones de pacientes que comparten características clínicas, fisiopatológicas, moleculares y biomarcadores alterados, aunque existan pacientes con cierto grado de solapamiento ⁽³⁻⁴⁾.

El clínico debe estar consciente que este es un proceso de diagnóstico que requiere un tiempo de seguimiento valioso, con un mínimo de 6 meses. Este tiempo es necesario a fin de identificar los mecanismos fisiopatológicos específicos de cada paciente, el comportamiento esperado de la enfermedad y la respuesta a un tratamiento dirigido. Esto incrementa las oportunidades de disminuir la aparición de síntomas, incrementar la calidad de vida y disminuir la mortalidad de la enfermedad. La Guía GEMA 5.0 recomienda que este proceso de fenotipificación se realice preferentemente en centros o unidades especializadas en asma ⁽²⁻⁴⁾.

Al reconocer que el asma es una enfermedad muy heterogénea y en especial el asma grave no controlada es un reto a la hora del tratamiento, se han propuesto 3 fenotipos con implicaciones pronósticas y terapéuticas:

Fenotipo alérgico-T2

El fenotipo alérgico es el más común y supone un 40-50%. Generalmente es inducido por sensibilización y posterior exposición a alérgenos ^(2,4-5).

El inicio de la respuesta inmune a menudo comienza con la activación y diferenciación de las células T colaboradoras tipo 2 (Th2) específicas de alérgenos y desencadenadas por alérgenos. Posteriormente, se produce un cambio de isotipo en los linfocitos B hacia la producción de inmunoglobulina E (IgE) contra los alérgenos. Los mastocitos dependientes de IgE se activan. La producción de interleucina (IL) 4, IL-5 e IL-13 estimula el reclutamiento de eosinófilos en los pulmones y, finalmente, se produce inflamación persistente de las vías respiratorias y síntomas de asma ^(1-2,4-7).

La Guía GEMA 5.0 establece que, en este fenotipo, el esputo evidencia un patrón inflamatorio eosinofílico puro o mixto (eosinofilia y neutrofilia). El fenotipo alérgico T2 se correlaciona con una elevación de la fracción de óxido nítrico exhalado y la periostina sérica. Sin embargo, se recomienda utilizar los biomarcadores que se encuentren disponibles ^(2,4).

Fenotipo eosinofílico-Th2

Este fenotipo representa alrededor de un 25% de los pacientes con asma grave no controlada. Las células linfoides innatas tipo 2 juegan un papel predominante. Se producen altos niveles de IL-5, lo cual se corresponde con un patrón eosinofílico en el esputo y en las biopsias bronquiales sin necesidad de activar la vía clásica del asma alérgica. A pesar de que molecularmente no prevalece la activación de células Th2, la IgE y la FENO pueden estar elevadas ^(1-2, 6-7).

Se caracteriza por ser un asma de aparición tardía, asociada a rinosinusitis crónica y pólipos nasales que no responden a tratamientos con altas dosis de corticosteroides inhalados y sistémicos ^(2-5,7).

La lipoxina A4 disminuye la inflamación eosinofílica. En este fenotipo, se ha demostrado que las concentraciones de lipoxina A4 disminuyen. Todavía no se conocen los mecanismos exactos por los cuales esto ocurre ^(5,9).

Fenotipo no Th2

Mientras que las células de respuesta inmunitaria de tipo 2 participan principalmente en el desarrollo del asma alérgica eosinofílica, otros subconjuntos de células Th como las células Th1 y Th17 que producen IL-17, IL-21 e IL-22 son dominantes en el fenotipo no Th2, el cual cursa sin eosinofilia, ni en sangre periférica ni en esputo, bajos niveles de FENO y una pobre respuesta a glucocorticoides. Se manifiesta con limitación del flujo aéreo crónica y atrapamiento de aire. Puede estar relacionada con antecedentes de tabaquismo ⁽²⁾.

Tomando en cuenta que el tratamiento con glucocorticoides puede suprimir los biomarcadores característicos de los fenotipos T2, se recomienda valorar el perfil molecular de eosinófilos en sangre y esputo y FENO al menos 3 veces antes de descartar un fenotipo Th2. Se aprovecha realizar estos estudios en momento de crisis y antes de administrar glucocorticoides para tomar muestras de valor diagnósticas ⁽²⁾.

La guía GINA 2020 establece que se puede clasificar como fenotipo Th2 si se encuentra alguno de los siguientes hallazgos mientras el paciente está tomando glucocorticoides a dosis altas o diariamente ⁽¹⁰⁾:

- Eosinófilos en sangre $\geq 150/\mu\text{l}$, y/o FENO $\geq 20\text{ppb}$, y/o
- Eosinófilos en esputo $\geq 2\%$, y/o
- El asma está clínicamente inducida por alérgenos.

Fenotipos de asma

Fenotipos	Características clínicas	Biomarcadores	Tratamiento
Alérgica (T2)	Síntomas alérgicos + Sensibilización a alérgeno (Prick test y/o IgE específica)	IgE específica Citocinas Th2 Periostina Eosinófilos y neutrófilos en esputo	Glucocorticoides Omalizumab IL-5/IL-5R α (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) Dupilumab
Eosinofílica (T2)	Rinosinusitis crónica/poliposis nasal EREA Corticodependiente o insensible a glucocorticoides	Eosinófilos en sangre y esputo IL-5 Cisteinil-leucotrienos	ARLT IL-5/IL-5R α (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) Dupilumab
No T2	Menor FEV1 Mayor atrapamiento Antecedente de tabaquismo	Neutrófilos o paucigranulocítica en esputo Activación TH17 IL-8	Azitromicina

IgE: inmunoglobulina E; EREA: enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico; FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo

Tomado de GEMA5.0. Guía española para el manejo del asma.

Diagnóstico

El diagnóstico de Asma se realiza en conjunto con la identificación de síntomas respiratorios característicos y una gran variedad de pruebas diagnósticas y de laboratorio. No todas son específicas de asma, por lo que el clínico debe interpretar los resultados en el contexto del paciente ⁽¹⁻⁰⁾. Es importante confirmar el diagnóstico y eliminar otras posibles causas debido a que, una vez controlados los síntomas, es más difícil identificar el origen de los mismos ⁽⁴⁾.

Manifestaciones clínicas

La sospecha de asma inicia ante la aparición de síntomas guías como sibilancias, dificultad para respirar, tos y opresión torácica, especialmente en adultos. Usualmente son manifestaciones que varían en intensidad. Los síntomas generalmente se desencadenan por infecciones virales, ejercicio, exposición a alérgenos, cambios climáticos, risas o irritantes como gases de escape de automóviles, humo u olores fuertes. Es necesario que el clínico excluya otras causas de síntomas respiratorios ^(1-4,10-11).

Examen físico

El hallazgo más frecuente del examen físico del paciente asmático (en crisis) son las sibilancias espiratorias en la auscultación. Sin embargo, estas pueden estar ausentes o solo escucharse en la espiración forzada. Las sibilancias también pueden estar ausentes durante las exacerbaciones de asma severas, debido a la reducción severa del flujo de aire, signo clínico conocido como “tórax silencioso.” Además, es importante durante la evaluación valorar la presencia de pólipos nasales, eczema y/o Dermatitis atópica ^(2, 4).

Espirometría

La espirometría es un estudio de función pulmonar que ha demostrado su utilidad en el diagnóstico de varias patologías pulmonares obstructivas. Este estudio se considera como prueba primaria para el diagnóstico de asma debido a la amplia variabilidad de presentación clínica y examen físico que los pacientes pueden exhibir. Se prefiere realizar este estudio antes del inicio del tratamiento para diagnosticar y determinar la gravedad de la obstrucción de base. La espirometría permite medir la tasa de flujo espiratorio máximo (PEF), el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) y la capacidad vital forzada (FVC). El diagnóstico de un patrón obstructivo es establecido cuando la relación FEV1/FVC está reducida. ^(2-4,10-11, 14).

El punto de corte de la relación FEV1/FVC recomendado por la guía GINA es de hasta 80% (0.80), lo que corresponde como el límite inferior de lo normal para establecer el diagnóstico de obstrucción de las vías respiratorias. ^(12,13) Cuando la relación FEV1/FVC está por encima del 70% se determina que la gravedad de obstrucción es leve. Valores menores (60-69%) corresponden a una obstrucción moderada. El cálculo de esta relación es realizado de manera automática por el espirómetro y se encuentra en los resultados dados por este ⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

Óxido Nítrico Exhalado (FeNO)

Las células epiteliales que cubren las vías respiratorias producen el óxido nítrico en respuesta a la inflamación. Este gas puede ser detectado por quimioluminiscencia como óxido nítrico exhalado. El análisis de este, además de permitir detectar si las células están inflamadas, actúa como marcador no invasivo para el diagnóstico del Asma. Un resultado positivo a esta prueba ayuda al diagnóstico, sin embargo, un resultado negativo no lo descarta ^(11,15-16).

Eosinófilos en sangre y esputo

Eosinófilos en sangre y esputo complementan el diagnóstico de Asma, pero un resultado negativo no lo descarta. Eosinofilia mayor a 4% (300-400/ μ L) es un resultado positivo. Los resultados de eosinófilos en el esputo dependen mucho de la capacidad de expectoración del paciente. Cuando están presentes, estos permiten diferenciar el asma de otras patologías con síntomas parecidos que no cuentan con eosinófilos en esputo y permiten evaluar la respuesta al tratamiento antiinflamatorio. Este estudio requiere tiempo, lo cual limita su uso en la evaluación rutinaria del paciente asmático ^(1,2).

Radiografía de tórax

La utilidad de la radiografía de tórax yace en su habilidad de demostrar complicaciones del Asma como sobreinfecciones (neumonía) o para descartar otras causas de sibilancias, sin embargo, la guía GINA no recomienda su uso de manera rutinaria en exacerbaciones del asma.

Tratamiento

Las guías GINA 2020 y GEMA 5.0 establecen escalones terapéuticos para alcanzar y mantener el control del Asma. Los pasos a seguir establecidos por estas guías son similares, con la salvedad de que la guía GINA plantea a el quinto y el sexto escalón como uno solo.

Escalón 1

Este escalón se utiliza en pacientes que padecen de síntomas leves durante el día con un máximo de 2 veces al mes y sin síntomas nocturnos, pacientes que no han tenido exacerbaciones durante el año y sin factores de riesgo para estas, y los que logran mantenerse asintomáticos entre episodios. Se prefiere el uso de SABA (beta-agonista de acción corta) inhalados (Salbutamol o Terbutalina) a demanda o el uso de glucocorticoide inhalado (GCI) a dosis baja (Beclometasona, Budesónida, Ciclesonida, Fluticasona o Mometasona) más Formoterol o Salbutamol ^(2,3).

Escalón 2

Para pacientes con asma persistente de más de dos veces al mes se prefiere el uso diario de glucocorticoide inhalado (GCI) (Beclometasona, Budesónida, Ciclesonida, Fluticasona O Mometasona) de baja dosis (200-400 μ g/día de Budesónida o su equivalente). Otra alternativa incluye el uso diario de antagonistas de leucotrienos o dosis bajas de GCI con el uso de SABA.

A demanda se utiliza la combinación de SABA más Formoterol, de dosis bajas ICS más Formoterol o de GCI más Salbutamol en pacientes que no están en terapia de mantenimiento con GCI ^(2,3).

Escalón 3

Para pacientes con síntomas casi diarios o que despiertan a causa de una exacerbación al menos una o más veces a la semana. En este escalón se intenta evitar el aumento de dosis de GCI y en su lugar se combina el GCI en dosis bajas con un LABA (Salmeterol, Formoterol o Vilanterol), ambos inhalados. Una alternativa a este tratamiento es el uso de dosis moderada de GCI como monoterapia, o la combinación de dosis baja de GCI con un antagonista de leucotrienos. A demanda se utiliza SABA o dosis baja de GCI más Formoterol.

Escalón 4

En este nivel se decide combinar un GCI a dosis media con un LABA para pacientes con síntomas casi diarios o que despiertan a causa de una exacerbación mínimo una vez a la semana. Como alternativa se puede utilizar GCI en dosis alta como monoterapia, o la combinación de GCI a dosis alta más Tiotropio o antagonista de leucotrieno según la guía GINA 2020. La guía GEMA plantea la alternativa de GCI dosis media más un antagonista de leucotrienos. A demanda se utiliza SABA o dosis baja de GCI más Formoterol ^(2,3).

Escalón 5

En este escalón se decide el aumento de la dosis del GCI a una dosis alta combinado con un LABA. Budesónida se administra en una frecuencia de hasta 4 veces al día, mientras que otro GCI se administran 2 veces al día. En caso de que no esté controlado, agregar Tiotropio o un antagonista de leucotrienos, Teofilina o Azitromicina. A demanda se utiliza SABA o dosis baja de GCI más Formoterol ^(2,3).

Escalón 6

Para pacientes en los que no se ha logrado el control del Asma, se utiliza el tratamiento del escalón anterior y se agregan fármacos biológicos (Omalizumab, Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab, Dupilumab) dependiendo del fenotipo del paciente. Si persisten los síntomas, considerar termoplastia endobronquial, agregar glucocorticoide vía oral a baja dosis o Triamcinolona intramuscular. Considerar los efectos adversos en el uso de glucocorticoides vía oral. A demanda se utiliza SABA o dosis baja de GCI más Formoterol ^(2,3).

Referencias bibliográficas

1. Asthma in Adults. Nanda, A., Wasan, A., Med Clin N Am (2019). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.08.013>
2. GEMA5.0. Guía española para el manejo del asma. (2020) Disponible en: Hw.gemasma.com
3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Available from: www.ginasthma.org
4. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA. Asma Grave – 2020 Basada en Evidencia (LatinASMA – 2020) [ALAT–Asthma Guideline: an evidence–based assesment]. Septiembre 2020. Publicación Oficial de la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT)
5. Tadech Boonpiyathad, et al., Seminars in Immunology, <https://doi.org/10.1016/j.smim.2019.101333>
6. Schoettler N, Strek ME, Recent Advances in Severe Asthma: from Phenotypes to Personalized Medicine, CHEST (2019). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.10.009>.
7. McDowell PJ, Heaney LG. Different endotypes and phenotypes drive the heterogeneity in severe asthma. Allergy. 2020;75:302–310. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/all.13966>
8. Ioana Agache, Seminars in Immunology. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2019.101301>
9. Jeong et al. A Novel Insight on Endotyping Heterogeneous Severe Asthma Based on Endoplasmic Reticulum Stress: Beyond the “Type 2/Non-Type 2 Dichotomy. Int. J. Mol. Sci. 2019, 20, 713; Disponible en: [doi:10.3390/ijms20030713](https://doi.org/10.3390/ijms20030713)
10. Brigham EP, West NE. Diagnosis of asthma: Diagnostic testing. Int Forum Allergy Rhinol. 2015;5:S27–S30.

11. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretive strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005;26:948-968.
12. Global Iniciativa for Chronic Obstructive Lung Disease and Global Iniciativa for Asthma. Asthma, COPD, and Asthma-COPD Overlap Syndrome. May 2014. <http://www.goldcopd.org/asthma-copd-overlap.html>. Accessed July 5, 2015.
13. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, et al. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J.* 2002;20:1117-1122.
14. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of Exhaled Nitric Oxide Measurements to Guide Treatment in Chronic Asthma. *N Engl J Med* 2005; 352:2163-2173. DOI: 10.1056/NEJMoa043596
15. Delgado-Corcoran C, Kisson N, Murphy SP, Duckworth LJ. Exhaled nitric oxide reflects asthma severity and asthma control. *Pediatr Crit Care Med* 2004 Vol.5, No.1.

Terapia con agentes biológicos en el Asma grave indicada por el Alergólogo

Dra. Alicia Ureña Taveras

Introducción

Al iniciar este capítulo lo primero que debemos de tener en cuenta es que los agentes biológicos de los que disponemos actualmente tienen su indicación en el control del asma severa con inflamación tipo 2.

Recordemos que el Asma afecta aproximadamente a 400 millones de personas alrededor del mundo ⁽¹⁾ y se estima que entre un 3 a 10 % de los adultos asmáticos sufren de asma severo ⁽²⁾ y en la población pediátrica afecta a más de un 2.5 % ⁽³⁾. El Asma severa con inflamación tipo 2, la podemos encontrar en un 50% de los asmáticos severos ⁽²⁾. Aunque se estima que la prevalencia real sea menor ya que estas cifras incluyen paciente con mala adherencia al tratamiento y con comorbilidades no tratadas o no diagnosticadas ⁽⁴⁾.

La inflamación Th2 está producida por citosinas como las interleucinas (IL-4, IL-5 e IL-13), las cuales están frecuentemente producidas por la vía adaptativa del sistema inmunológico tras el reconocimiento de los alérgenos. Pero también puede ser activada por virus, bacterias e irritantes que estimulan la vía innata del sistema inmunológico tras la producción de IL-33, IL-25 y linfopoyetina estromal tímica ⁽²⁾.

En muchos pacientes asmáticos la inflamación tipo 2 mejora rápidamente con el uso de corticoides inhalados cuando se utilizan regular y correctamente, sobretodo en el asma leve y moderado. En el asma severa, la inflamación tipo 2 puede ser refractaria a dosis altas de corticoides inhalados ⁽²⁾. Esta puede responder a esteroides sistémicos orales, pero sus serios efectos adversos ⁽⁵⁾ hacen que debamos buscar alternativas más seguras, de aquí subyace la necesidad de disponer nuevas alternativas terapéuticas para aquellos pacientes que no responden a las terapias convencionales.

En la actualidad contamos con aprobación regulada, de los siguientes biológicos para el Asma severa: Benralizumab, Dupilumab, Mepolizumab, Omalizumab Y Reslizumab (mencionados en orden alfabético) de los cuales se hablará de manera detallada a continuación.

Benralizumab

El Benralizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado del tipo IgG1 κ aprobado en pacientes a partir de 12 años de edad. La dosis recomendada es de 30 mg vía subcutánea cada 4 semanas las primeras 3 dosis y posteriormente cada 8 semanas.

El Benralizumab se une a la subunidad α del receptor de IL-5 (IL-5R α) a través de su dominio de fragmento de unión a antígeno (Fab), bloqueando la unión de IL-5 a su receptor y provocando la inhibición de la diferenciación de los eosinófilos y así como su maduración en la médula ósea. Recordemos que la IL-5 es una de las citocinas con mayor responsabilidad en el crecimiento, diferenciación, reclutamiento, activación y supervivencia de los eosinófilos. Además, este anticuerpo es capaz de unirse a través de su dominio cristalizante (Fc) Fc γ RIIIa a células asesinas naturales (NK), macrófagos y neutrófilos, induciendo de esta manera una fuerte citotoxicidad mediada por células y dependiente de anticuerpos tanto en los eosinófilos circulantes como en los residentes en los tejidos ⁽⁶⁾. Esta doble función del Benralizumab rápidamente induce y mantiene una depleción de eosinófilos que es mucho más fuerte que aquella inducida por otros anticuerpos monoclonales que se dirigen a la vía de la IL-5 ⁽⁷⁾.

Su uso en Asma eosinofílico severo tanto en adultos como en población pediátrica de 12-17 años se traducen en efectos clínicos de una rápida y significativa mejoría de los resultados informados por el paciente y de la función pulmonar (flujo espiratorio máximo (PEF)), junto con una disminución significativa de las exacerbaciones del asma y el uso de corticoides orales ⁽⁴⁾.

Para el Asma alérgico severo en adultos existe una alta evidencia de disminuir las exacerbaciones del asma. Por otra parte, hay una alta evidencia para mejorar el control del asma y la calidad de vida, pero no alcanzó una diferencia mínima significativa, por lo que se formuló una recomendación condicional ⁽⁴⁾.

Dupilumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 que bloquea la porción alfa del receptor de IL-4 (IL-4R α), ambos complejos de IL-4: tipo 1 y tipo 2. Cuyo uso está actualmente aprobado a partir de los 12 años de edad.

La dosis recomendada es de 200mg o 300mg en inyecciones subcutáneas cada 2 semanas para Asma eosinofílico severo y para el Asma severo dependiente de esteroides orales sistémicos; o si existe de forma concomitante dermatitis atópica moderada o severa la dosis es de 300mg cada 2 semanas.

La autoadministración pudiese ser considerada como opción.

Asma eosinofílico severo

Las citocinas IL-4 e IL-13 son clave para impulsar el inicio y la cronicidad de la inflamación T2, donde la IL-4 se considera un iniciador de las respuestas inmunitarias T2 y la IL-13 una molécula efectora⁽⁸⁾.

La eficacia del Dupilumab se debe gracias a su mecanismo de acción, que inhibe la respuesta inflamatoria T2 de distintas enfermedades atópicas como asma, rinosinusitis crónica con poliposis nasal y la dermatitis atópica ⁽⁴⁾.

Existe una alta evidencia de que disminuye las exacerbaciones del asma, moderada evidencia para la mejoría del control del asma y la calidad de vida y una recomendación condicional para disminuir la medicación rescate ⁽⁴⁾.

Asma alérgico severo

La unión a los receptores del ligando tipo 1 y tipo 2 activa la señal de traducción en cascada que lleva a la modulación de la expresión de los genes envueltos en el cambio de isotipo de clase a IgE, la diferenciación de los linfocitos T colaboradores tipo 2(Th2) y la polarización de los macrófagos M2 ⁽⁸⁾.

Existe una alta evidencia para los adultos de que disminuyen las exacerbaciones del asma y para la mejoría del control del Asma.

Asma severa Th2

El asma Th2 engloba varias células del sistema inmune innato tal como células linfoides innatas, macrófagos, neutrófilos y linfocitos T natural killer, los cuales se han visto desempeñar importantes roles en el Asma no alérgico ⁽⁴⁾.

Existe una alta evidencia para los adultos de que disminuyen las exacerbaciones del Asma y el uso de corticoides orales y mejoría para el control del Asma. Para la mejoría de la calidad de vida la recomendación es condicional⁽⁴⁾.

Tanto para Asma eosinofílico severo, alérgico severo o severo Th2 se ha evidenciado que el incremento de FEV1 es significativo para los siguientes subgrupos: eosinófilos en sangre > 300 células/ μ L o con niveles de FeNO > 50 ppb ⁽⁹⁾.

Los efectos adversos del uso de Dupilumab generalmente ocurrieron de manera similar entre el grupo activo y el grupo placebo, entre ellos están descritas la reacción en el lugar de la inyección y la anafilaxia (raramente descrita)⁽²⁾.

Mepolizumab

El Mepolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado del tipo IgG1 κ , el cual bloquea la ocupación de la IL-5 en la posición alfa del complejo del receptor de IL-5 del eosinófilo con gran afinidad y especificidad, inhibiendo la señal de la IL-5 y reduciendo la producción y supervivencia de los eosinófilos.

Se encuentra aprobado para edad ≥ 6 años, en dosis de 40mg vía SC cada 4 semanas y para edad ≥ 12 años, en dosis de 100mg vía SC cada 4 semanas.

Asma eosinofílico severo

Su uso está aprobado para el asma severa con eosinofilia periférica. Se ha demostrado un buen control en la eosinofilia periférica, traducándose en una reducción significativa de las exacerbaciones asmáticas y en un ahorro de ciclos de corticoesteroides orales. A mayor nivel de eosinófilos sanguíneos se espera un mayor impacto del Mepolizumab en las exacerbaciones ⁽⁴⁾. Los efectos sobre el control del Asma, QoL y en la función pulmonar están menos claros.

El Mepolizumab puede ser recomendado en pacientes adultos con asma eosinofílica severa y rinosinusitis crónica con poliposis nasal.

Hasta el momento no existen suficientes datos que permitan utilizar el Mepolizumab en asma alérgico severo, por lo que su recomendación no debería formularse ⁽⁴⁾.

El uso de Mepolizumab en niños de 6-11 años está limitado a 1 estudio pequeño abierto y no controlado ⁽¹⁰⁾, por lo que se necesitan más datos de eficacia y seguridad para población pediátrica.

Omalizumab

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado del tipo IgG1 κ que trabaja bloqueando la IgE libre, disminuyendo de este modo la cantidad disponible para ocupar los receptores de alta afinidad de la IgE (Fc ϵ RI) en mastocitos, basófilos y células presentadoras de antígeno.

Actualmente está aprobado para uso en pacientes desde los 6 años de edad, su administración es por vía subcutánea cada 2-4 semanas, con dosis basada en el peso y los niveles de IgE sérica (ver tablas 1A y 1B).

Tabla 1 A. ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS.

Dosis de omalizumab (miligramos por dosis) administrada por inyección subcutánea.

IgE basal (UI/ml)	Peso corporal (kg)									
	>20 25	>25 30	>30 40	>40 50	>50 60	>60 70	>70 80	>80 90	>90-125	>125-150
*30 100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100 200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200 300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300 400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400 500	225	300	450	450	600	600				
>500 600	300	300	450	600	600					
>600 700	300		450	600						
>700-800										
>800-900										
>900-1000										
>1000-1100										

ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS

VER TABLA 2

Tabla 1 B. ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS.

Dosis de omalizumab (miligramos por dosis) administrada por inyección subcutánea.

IgE basal (UI/ml)	Peso corporal (kg)									
	>20 25	>25 30	>30 40	>40 50	>50 60	>60 70	>70 80	>80 90	>90-125	>125-150
≤30 100	ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS VER TABLA 1									
>100 200										
>200 300										375
>300 400									450	525
>400 500							375	375	525	600
>500 600						375	450	450	600	
>600 700	225			375		450	450	525		
>700 800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800 900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600	NO ADMINISTRAR No se dispone de datos para la recomendación de dosis				
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

Los criterios para su elegibilidad generalmente incluyen:

- Sensibilización para alérgenos inhalados, ya sea en pruebas cutáneas o IgE específica, y
- IgE sérica total y peso corporal dentro del rango de dosificación, y
- Número de exacerbaciones al año mayor del especificado.

Asma severo eosinofílico: adultos

La IgE es un biomarcador que se tiende a elevar prominentemente en Asma de inicio temprano, aunque sus niveles se encuentran además frecuentemente elevados en asma no alérgica de inicio tardío, aunque en etapa tardía el aumento es mayormente policlonal y se asocia frecuentemente a niveles elevados de eosinófilos en sangre.

El Omalizumab subregula indirectamente la expresión de los receptores de alta afinidad de la IgE de basófilos, mastocitos y células dendrítica, disminuyendo la producción de citosinas Th2 e inhibiendo la inflamación eosinofílica⁽¹¹⁾.

Existe una alta evidencia para la disminución de las exacerbaciones de asma severa. Para la mejoría de la calidad de vida, la función pulmonar y la disminución de medicación de rescate la recomendación es condicional⁽⁴⁾.

Asma alérgico moderado a severo: adultos y población pediátrica de 12-17 años

Existe una experiencia extensa en el tratamiento con Omalizumab para el Asma alérgico severo que confirman su efectividad y seguridad, reduciendo los síntomas, frecuencia del uso de medicación de rescate, el uso de esteroides inhalados y de exacerbaciones severas. Existe alta evidencia además para la mejoría de la calidad de vida⁽⁴⁾.

El Omalizumab puede controlar comorbilidades asociadas como Rinitis alérgica, Urticaria crónica, alergia alimentaria y Rinosinusitis crónica con poliposis nasal.

Es importante destacar que existe buena evidencia del uso de Omalizumab en niños con asma severa entre 6 a 11 años, que permanecen no controlados a pesar de estar en los escalones 4 y 5 de tratamiento⁽¹²⁾.

Los efectos adversos reportados han sido reacción local en el lugar de la aplicación y anafilaxia en 0.2% de los pacientes⁽²⁾.

Reslizumab

El Reslizumab es un antagonista de la IL-5 (IgG4-kapp) que se administra en perfusión vía endovenosa cada 4 semanas y en dosis dependiente al peso del paciente (ver tabla 2). Su uso está aprobado en pacientes ≥ 18 años de edad y se recomienda administrar inmediatamente tras su preparación.

Tabla 2. Pauta posológica reslizumab referida a viales* para pacientes con peso corporal entre 35 kg y 199 kg

Peso corporal (kg)	Dosis total de reslizumab (mg)	Número de cada vial**	
		Viales con 10 ml de concentrado (100 mg de reslizumab)	Viales con 2,5 ml de concentrado (25 mg de reslizumab)
3541	100	1	0
4249	125	1	1
5058	150	1	2
5966	175	1	3
6774	200	2	0
7583	225	2	1
8491	250	2	2
9299	275	2	3
100108	300	3	0
109116	325	3	1
117124	350	3	2
125133	375	3	3
134141	400	4	0
142149	425	4	1
150158	450	4	2
159166	475	4	3
167174	500	5	0
175183	525	5	1
184191***	550	5	2
192199***	575	5	3

* Esta pauta posológica está basada en una dosis máxima de 3 mg/kg.
 ** Se debe utilizar el volumen nominal de los viales (10 ml o 2,5 ml para cada vial).
 *** No se han estudiado pacientes de más de 188 kg de peso.

Se puede recomendar el uso de Reslizumab en paciente con asma eosinofílica severa y rinosinusitis crónica con poliposis nasal que no se hayan controlado con tratamiento óptimo.

Existe una alta evidencia para la mejoría del control del asma y de la calidad de vida y moderada evidencia para mejorar la función pulmonar. A mayor nivel de eosinófilos en sangre se espera un mayor impacto del Reslizumab en la función pulmonar y en el control del Asma⁽⁴⁾.

Raramente se han reportado casos de anafilaxias, las cuales fueron manejadas exitosamente con las terapias estándar⁽¹³⁾.

Otros biológicos para Asma severo

Existen 2 anticuerpos monoclonales en fase de estudio:

Tezepelumab el cual se encuentra en ensayos clínicos fase 3, es un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado IgG2 λ que bloquea la linfopoyetina tímica estromal y evita su interacción con el receptor. La FDA le ha concedido la designación de terapia innovadora para tratar el asma severa de fenotipo no eosinofílica⁽¹⁴⁾.

MSTT1041A, es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-ST2 (IgG2) que se encuentra actualmente en fase IIb de ensayo clínico y sus resultados se han de publicar pronto ⁽¹⁵⁾.

¿Cuándo debo iniciar tratamiento con biológicos en Asma?

Debemos recordar que los anticuerpos monoclonales que tenemos disponibles son para el control del asma severa con inflamación tipo 2. Actualmente no existen terapias dirigidas para el asma grave no T2.

La inflamación tipo 2 refractaria debe ser considerada si encontramos los siguientes hallazgos mientras el paciente se encuentra en tratamiento con altas dosis de esteroides inhalados o con esteroides sistémicos orales diarios ⁽²⁾:

- Eosinófilos en sangre $\geq 150/\mu\text{l}$, y/o
- Eosinófilos en esputo $\geq 2\%$, y/o
- FeNO ≥ 20 ppb, y/o
- Asma clínicamente impulsada por alérgenos

Antes de iniciar tratamiento con biológicos es muy importante realizar un diagnóstico correcto para Asma severo. Debemos además documentar todas las comorbilidades y factores que influyen en el control del asma y cerciorarnos de que los pacientes continúen sintomático a pesar de estar con tratamiento control en dosis altas o deteriorarse cuando se intenta realizar la desescalada. Debemos además realizar exámenes para infecciones parasitarias, dado que estas pudiesen causar eosinofilia sanguínea y porque los tratamientos en pacientes con una infección parasitaria no tratada podrían potencialmente conducir a una enfermedad.

¿Cómo tomar la decisión clínica de cuál biológico utilizar en paciente con Asma severo no controlado?

Para tomar la decisión de qué biológico utilizar, debemos tener en consideración de rasgos fenotípicos, biomarcadores y criterios de valoración relacionados con el asma clínicamente relevantes. Ver esquemas 1 y 2.

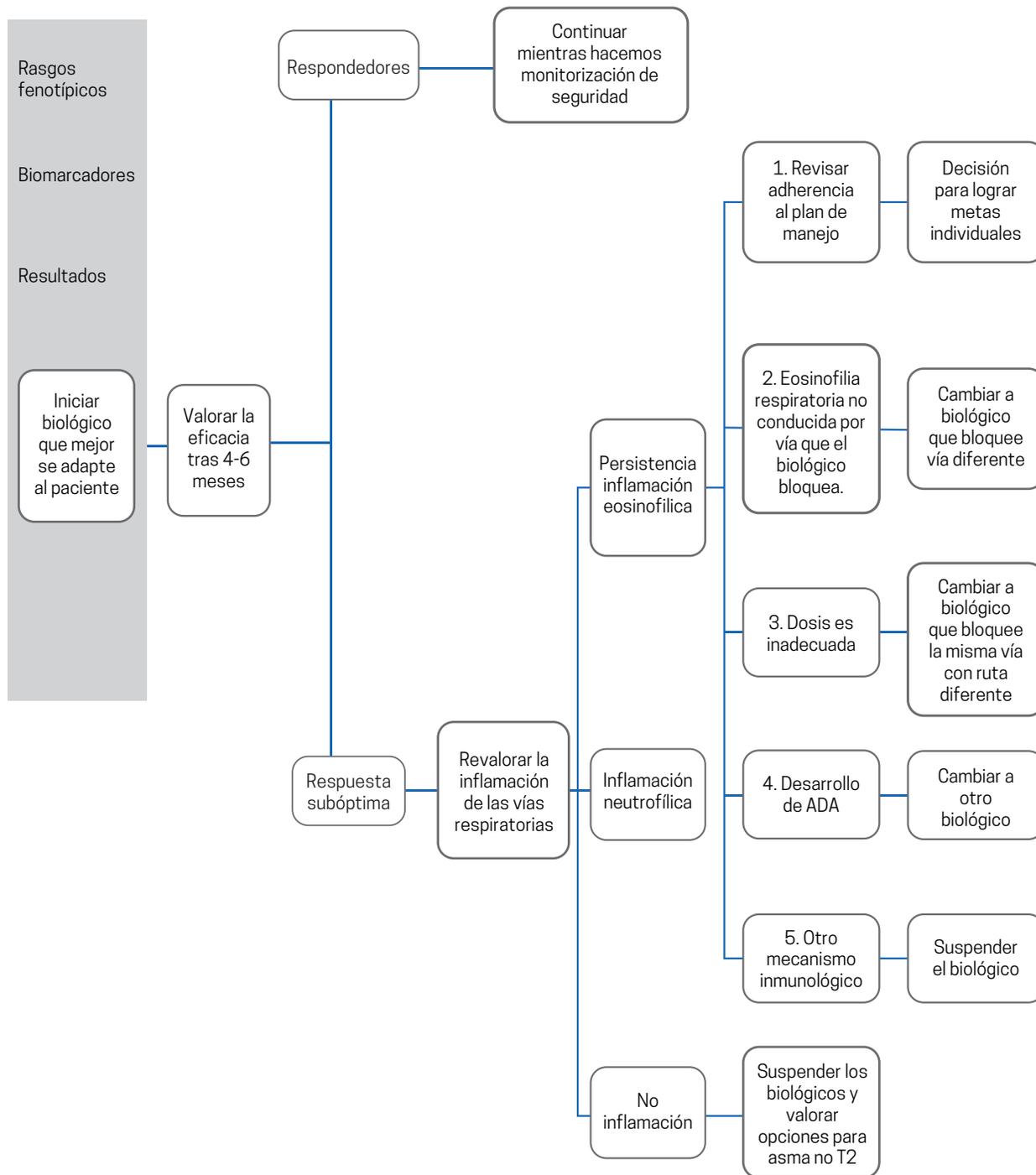
Una vez iniciado el tratamiento debemos reevaluar a los 4-6 meses de inicio del mismo, en función del alto costo de estos medicamentos ^(2,4).

Si la eosinofilia en las vías respiratorias no está controlada se recomienda tomar en cuenta las siguientes posibilidades: 1. El paciente no se está adhiriendo a su tratamiento o su plan de manejo. 2. La eosinofilia respiratoria no está conducida por la vía que el biológico bloquea*. 3. La dosis es inadecuada*. 4. Desarrollo de anticuerpos antidrogas neutralizantes (ADA)*. * En estos casos debemos considerar cambiar de biológico ⁽⁴⁾.

Por otra parte, en los estudios disponibles sobre el cese de la terapia biológica, el control de los síntomas empeoró y / o las exacerbaciones reaparecieron para muchos (pero no todos), después de la interrupción del tratamiento biológico (la eficacia se pierde unas semanas o meses después de interrumpir el tratamiento) ^(16,17).

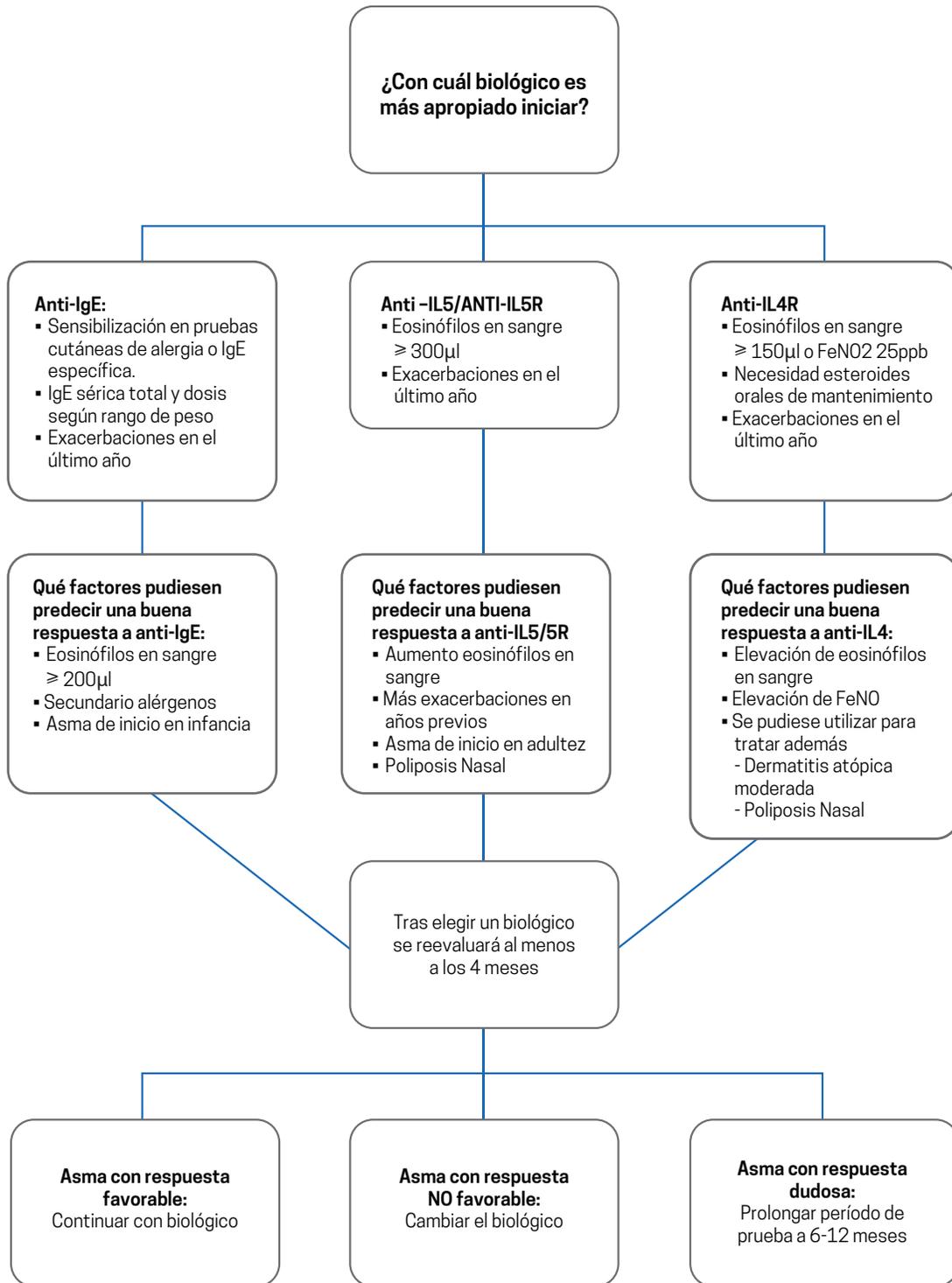
Finalmente debemos tener en consideración que una proporción considerable de pacientes con asma grave permanecen sin control y no son elegibles para ninguno de los tratamientos biológicos disponibles.

Esquema 1



Adaptado de agache et al. Algoritmo para el uso de biológicos en asma severo.

Esquema 2



Adaptado de Gina 2020. Algoritmo para el uso de biológicos en asma severo
 Considerar biológico que bloquee la vía T2:
 En pacientes con exacerbaciones o pobre control de síntomas en altas dosis de ICS-LABA que: tengan eosinofilia o biomarcadores alérgicos o necesiten corticoesteroides orales.
 Debemos además tener en consideración costos, frecuencia de dosificación, vía de administración y preferencias del paciente.

Bibliografía

1. Global Burden of Disease 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390:1211-1259
2. https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final-_wms.pdf; accessed at 10.04.2020
3. Ahmed H, Turner S. Severe asthma in children-a review of definitions, epidemiology, and treatment options in 2019. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54(6):778-787
4. Agache I, Akdis C, Akdis M, Canonica GW, Casale T, et al. EAACI Biologicals Guidelines – Recommendations for severe asthma.
5. Lefebvre P, Duh MS, Lafeuille M-H, Gozalo L, Desai U, et al. Acute and chronic systemic corticosteroid-related complication in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136:1488-95
6. Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, Peng L, Andersson CK, et al. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor alpha mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:1344-53 e
7. Dávila I, Moreno F, Quirce S. Benralizumab: A New Approach for the Treatment of Severe Eosinophilic Asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019;29(2):84-93
8. McDowell PJ, Heaney LG. Different endotypes and phenotypes drive the heterogeneity in severe asthma. *Allergy*. 2020;75(2):302-310
9. Agache I, Song Y, Rocha C, et al. Efficacy and Safety of treatment with dupilumab for severe asthma [published online ahead of print, 2020 Mar 10]. *Allergy*. 2020;10.1111/all.14268. doi:10.1111/all.14268
10. Gupta A, Ikeda M, Geng B, Azmi J, Price R et al. Long-term safety and pharmacodynamics of mepolizumab in children with severe asthma with an eosinophilic phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2019 Nov;144(5):1336-1342.e7.
11. Chanez P, Contain-Bordes C, Garcia G, et al. Omalizumab-induced decrease of FcεRI expression in patients with severe allergic asthma. *Respir Med* 2010;104:1608-17
12. Rodrigo GJ, Neffen H. Systematic review on the use of omalizumab for the treatment of asthmatic children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015 Sep;26(6):551-6.
13. Virchow JC, Katial R, Brusselle GG, et al. Safety of Reslizumab in Uncontrolled Asthma with Eosinophilia: A Pooled Analysis from 6 Trials. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(2):540-548
14. <https://www.fdanews.com/articles/188355-fda-awards-astrazeneca-and-amgens-tezepelumab-breakthrough-designation>
15. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-001549-13/>
16. Haldar P, Brightling CE, Singapuri A, Hargadon B, Gupta S et al. Outcomes after cessation of mepolizumab therapy in severe eosinophilic asthma: a 12-month follow-up analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Mar;133(3):921-3.
17. Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, Omachi TA, Rosén K et al. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Jul;140(1):162-169.e2.

Alergia alimentaria en niños vista por el Alergólogo

Dr. Pablo Rodríguez del Río, MD, PhD^{1,2,3}, Cristina Morales Cabeza, MD¹;

Epidemiología

La alergia a alimentos supone un motivo de consulta frecuente en las consultas de Alergología, especialmente en niños. El término “alergia alimentaria” es ampliamente utilizado y con frecuencia su prevalencia sobreestimada, dado que solo se confirma en un tercio de los casos tras realizar pruebas de exposición controlada⁽¹⁾. A pesar del gran avance en el conocimiento de la alergia a alimentos en las últimas décadas, los datos sobre prevalencia e incidencia no son exactos, ya que pueden verse influenciados por distintos factores como la población y metodología del estudio, edad de los pacientes, hábitos dietéticos y diferencias geográficas de los pacientes. Se estima que la prevalencia de alergia a alimentos en EEUU es del 3-4% y en Europa del 3-6%^(1,4). También existe evidencia de un incremento en países en desarrollo en paralelo con su crecimiento económico⁽⁵⁾. El procesado de alimentos también influye en la capacidad de sensibilización y por tanto en la prevalencia, lo que explica que países con índice de consumo similar de un alimento, las tasas de alergia al mismo varíen significativamente.

Algunos factores genéticos y ambientales que se han postulado de riesgo para el desarrollo de alergia alimentaria son asociaciones familiares, mutaciones en el gen de la filagrina, género (en edad infantil es más frecuente en varones, al contrario de lo que ocurre en la edad adulta), exposición microbiana a alérgenos e incluso deficiencia/exceso de vitamina D o consumo de ácidos grasos⁽⁴⁾.

Durante los tres primeros años de vida, es frecuente que la alergia alimentaria se manifieste en el momento de la introducción del alimento en la dieta del niño. De forma global, los alimentos más frecuentemente implicados son las proteínas de leche de vaca y huevo, pescados, legumbres, frutas y frutos secos tal y como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Alérgenos principales e historia natural de las principales alergias alimentarias.

Alimento y prevalencia	Proteínas implicadas	Historia natural
Proteínas de leche de vaca Prev: 0.7-2.5%	Caseínas (80% del total de proteínas): marcador de persistencia. Reconocidas por la mayoría de pacientes alérgicos. Reactividad cruzada entre leche de otros mamíferos. Proteínas séricas (20% del total de proteínas): solubles tras la precipitación de caseínas. β -lactoglobulina (BLG) es la más abundante y ausente en leche materna, α -lactoalbúmina (ALA) y seroalbúmina bovina.	Buen pronóstico. Tolerancia en el 50-60% a los 2 años.

1. Servicio de Alergología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid, España.
2. IIS-P, FibHNUJ, Madrid, España.
3. ARADyAL-RETICs Instituto de Salud Carlos III. Madrid, España.

Alimento y prevalencia	Proteínas implicadas	Historia natural
Huevo Prev: 0.7-10.1%	Clara de huevo: los más importantes. Ovomucoide (OVM; marcador de persistencia y termorresistente), ovoalbúmina (OVA; el más abundante en la clara de huevo, termosensible) y otros (lisozima, ovotransferrina). Yema de huevo: livetinas, glicoproteína GYP-42.	Buen pronóstico. Tolerancia en el 40-50% a los 6 años.
Frutos secos Prev: 2%	Proteínas de almacenamiento: resistentes al calor y proteasas. Cupinas (globulinas 7S o vicilinas y globulinas 11S o leguminas), prolaminas (albúminas 2S, LTP, etc). Otras: taumatinas, quitinasas, oleosinas, profilinas.	Tendencia a la persistencia. Resolución en aproximadamente el 10% de los pacientes.
Legumbres Prev: 1.4-5%	Proteínas de almacenamiento: resistentes al calor y proteasas. Globulinas (vicilinas y leguminas).	Depende de la legumbre implicada. Cacahuete: resolución en el 20% a los 4 años. Soja: resolución en el 45% a los 6 años.
Pescados / Mariscos Prev: 0-7%	Pescados: Parvalbúminas: termoestable. Reactividad cruzada entre distintas familias de pescados. Otros: colágeno, vitelogenina, protamina, β-enolasa, etc. Mariscos: Tropomiosinas: presentes en mariscos (crustáceos, moluscos) y otros invertebrados como ácaros. Resistentes a calor y desnaturalización química, térmica y proteolítica. Otros: arginina quinasa, miosina de cadena ligera, proteínas sarcoplásmicas, troponina C, etc. Grupo PR-2: plátano, patata, tomate Grupos PR-3 y PR-4 (quitinasas): asociados a síndrome látex-frutas. Grupo PR-5 (taumatinas): manzana, cereza, pimiento, kiwi, uva. Resistentes a calor y enzimas digestivas.	Tendencia a la persistencia
Frutas	Grupo PR-10 (homólogos de Bet v1): termolábiles, no resistentes a proteólisis. Frecuente desencadenante de síndrome Pollen-Frutas. Grupo PR-14 (proteínas de transferencia de lípidos o LTP): alta resistencia a enzimas digestivas y calor. Profilinas: termolábiles. Responsable de Sd. Polen-Frutas Proteasas	Tendencia a la persistencia
Cereales Prev: 0.4-4%	Proteínas solubles: albúminas (responsables de asma del panadero), gliadinas. ω5-gliadina relacionada con anafilaxia inducida por ejercicio dependiente de trigo. Proteínas insolubles: gluteninas (prolaminas). Otros: LTP, profilina, serpinas, peroxidasas, inhibidores serín-proteasa, etc.	Resolución en torno al 50% a los 7 años de vida.

Etiopatogenia

Según el origen, los alérgenos alimentarios involucrados en los mecanismos de sensibilización se pueden clasificar en:

Tipo 1: inicialmente se produce sensibilización por vía digestiva o a través de la piel. Generalmente son proteínas resistentes al calor y a la digestión enzimática.

Tipo 2: se produce la sensibilización inicial por vía respiratoria al polen implicado y secundariamente aparecen síntomas tras la ingesta del alimento. Las proteínas son frecuentemente termolábiles.

Las **reacciones de hipersensibilidad a alimentos**, excluyendo las reacciones tóxicas, se clasifican en: **alérgicas** (en las que existe un mecanismo inmunológico subyacente en individuos susceptibles) y **no alérgicas** (sin mecanismo inmunológico implicado).

El origen de la enfermedad se ha atribuido a algunos factores como la inmadurez de la mucosa digestiva con absorción sistémica de macromoléculas por aumento de la permeabilidad y la alteración en el desarrollo de la respuesta normal de tolerancia por parte del tejido linfoide asociado al intestino (MALT)⁽⁴⁾.

El fenómeno de **reactividad cruzada** se produce cuando un anticuerpo IgE dirigido contra un epítipo de un antígeno es capaz de reaccionar contra un epítipo similar de otro antígeno diferente. Para producirse, es necesario una homología entre epítopos de al menos el 35%. Aunque esta reactividad cruzada puede aparecer entre fuentes alergénicas filogenéticamente muy cercanas, los **panalérgenos** son los causantes de reacciones cruzadas entre distintas especies y familias. Los más relevantes son las proteínas transportadoras de lípidos, o LTP (lipid transfer protein; presentes en alimentos de origen vegetal), polcalcinas (proteínas fijadoras de calcio que se encuentran en el polen de árboles, malezas y gramíneas), homólogos de Bet v 1 (proteínas afines al polen de abedul), profilinas (presentes en alimentos vegetales, polen, látex y venenos de insectos), parvalbúminas (causante de la reactividad cruzada entre distintas especies de pescados), tropomiosinas (responsables de la reactividad cruzada entre ácaros y crustáceos), albúminas séricas (causantes de la relación entre proteínas de leche de vaca y carne de ternera) o quitinasas (causantes del síndrome látex-frutas en el que los alimentos más frecuentes son el plátano, kiwi, castaña y aguacate). No toda la reactividad cruzada se produce por panalérgenos, así por ejemplo las albúminas 2S presentes en los frutos secos son responsables de la gran homología entre ellos o las caseínas que se encuentran en las proteínas de leche de vaca y la leche procedente de otros mamíferos como cabra, oveja y motivo fundamental por el que hay que evitar este tipo de leches en pacientes alérgicos a proteínas de leche de vaca.

Tabla 2. Tipos de reacciones en la alergia a alimentos.

Mecanismo inmunológico	Características	Cuadros clínicos
Mediado por IgE	Reacción inmediata (hasta dos horas aproximadamente tras la ingesta). Células efectoras: mastocitos, basófilos, eosinófilos, neutrófilos. Diagnóstico por detección de mecanismo IgE (pruebas cutáneas, IgE)	Cutáneo-mucosa (urticaria, angioedema, etc). Respiratoria (broncoespasmo, rinoconjuntivitis, etc). Digestiva (vómitos, dolor abdominal, diarrea, etc). Cardiovasculares (mareo, hipotensión, etc). Anafilaxia y shock anafiláctico
No mediado por IgE	Inicio tardío de los síntomas (2-4 horas tras la ingesta). Células efectoras: interleucinas, TNF- α , etc. Disminución de TGF- β . Síntomas digestivos y/o cardiovasculares. Diagnóstico clínico, ausencia de detección de IgE.	Enterocolitis inducida por proteínas de alimentos (FPIES). Proctocolitis alérgica. Enteropatía inducida por proteínas de la dieta. Hemosiderosis pulmonar (síndrome de Heiner).
Mixtas	Asociación de IgE y células	Esofagitis eosinofílica. Dermatitis atópica. Gastroenteritis eosinofílica.

Herramientas diagnósticas en la alergia a alimentos

El objetivo del diagnóstico se basa en la demostración de la asociación causal entre los síntomas y el alimento sospechoso, realizar el diagnóstico diferencial de otras causas de reacción adversa alimentaria y demostración del mecanismo inmunológico implicado. Para ello es importante realizar una correcta y completa **anamnesis**

que recoja la edad del paciente, antecedentes personales y familiares, los síntomas que el paciente ha presentado y su gravedad, tolerancia previa/posterior del alimento implicado, tiempo de latencia desde la ingesta hasta el inicio de los síntomas, duración de los síntomas, presentación o forma de cocinado del alimento, cantidad ingerida, tratamiento empleado para su resolución, necesidad o no de asistir a un servicio de urgencias y posibles cofactores o alimentos contaminados involucrados.

Las pruebas intraepidérmicas (*prick test*) son un método seguro, rápido y poco invasivo que proporciona evidencia de la sensibilización en el diagnóstico de las reacciones mediadas por IgE. Se considera positiva una prueba que sea mayor que el control negativo en al menos 3 mm de diámetro mayor de la pápula. La fiabilidad de esta técnica puede variar y encontrar falsos positivos (extractos irritativos, punciones traumáticas, dermografismo o contaminación) y falsos negativos (mala técnica de punción, retraso en la lectura de la prueba, uso de medicamentos que negativizan el resultado, escasa potencia del extracto, etc)^(6,7). En caso de que la historia clínica sea muy sugestiva y el resultado sea negativo, puede repetirse con el alimento fresco (*prick-prick*), con el que se consigue aumentar la sensibilidad.

La determinación de IgE total y específica son menos sensibles y específicas que el *prick test*, aunque su rentabilidad es buena para algunos alimentos como leche, huevo, cacahuete y pescado y menor para frutas y vegetales.

En las reacciones inmediatas las pruebas cutáneas y/o determinación de IgE específica tienen una sensibilidad y valor predictivo negativo aceptable dependiendo del alérgeno testado, pero una baja especificidad (40-70%). Por ello, una prueba positiva indica sensibilización, pero no implica siempre reactividad clínica. La concordancia entre IgE específica y los resultados del *prick test* está entre 85-95%.

El **diagnóstico molecular** mide la sensibilización a componentes individuales de alérgenos obteniéndose un perfil específico de IgE en cada paciente. Esto, ha supuesto un importante avance en el diagnóstico de la alergia, especialmente en pacientes polisensibilizados o con reactividad cruzada con sensibilización a panalérgenos.

Las pruebas intradérmicas (ID) no suponen ninguna ventaja sobre el *prick test*, con la contrapartida de aumentar el riesgo de reacciones sistémicas. Las pruebas epicutáneas (*patch test*) estarían indicadas para identificar reacciones alérgicas de mecanismo mixto o celular, sin embargo, no existe estandarización de los extractos y son poco sensibles, irritantes y sus resultados poco reproducibles por lo que no suelen emplearse. La prueba de exposición labial tiene un alto valor predictivo positivo, pero su escasa especificidad y la ausencia de estudios avalando su uso desaconsejan su implementación en la clínica.

Las pruebas de exposición oral controlada suponen el *gold standard* para el diagnóstico⁽⁸⁾. Ha de realizarse siempre en centro hospitalario, bajo unas condiciones de seguridad incluyendo acceso a unidad de cuidados intensivos, material disponible para tratar las posibles reacciones y con personal entrenado⁽⁹⁾. Hay que tener en cuenta las enfermedades basales y el grado de sensibilización del paciente, el tipo de reacción, la cantidad de alimento y forma de cocinado, matriz, tiempo entre las dosis, criterios de exclusión, periodo de observación y forma de administración. Hoy en día se intenta llevar a cabo dietas lo menos restrictivas posibles para así mejorar la calidad de vida del paciente y su familia, por lo que la gran mayoría de pacientes necesitan la realización de pruebas de provocación para evitar el impacto del sobrediagnóstico que se produciría al tener en cuenta solo las pruebas de sensibilización. El paciente y su familia han de estar informados de cuál es el objetivo de la prueba, los riesgos y beneficios de realizarla, preguntar las dudas que puedan surgir, y firmar un consentimiento informado.

Tabla 3. Indicaciones de la prueba de exposición controlada.

Pacientes con historia de reacción adversa frente a un alimento	Pacientes sin historia de reacción adversa frente a un alimento
Confirmar o excluir el diagnóstico de hipersensibilidad a alimentos antes de instaurar dieta de exclusión.	Si existe sensibilización a un alimento de repercusión clínica desconocida
Valorar si se ha alcanzado tolerancia espontánea al alimento causal (si ha superado la alergia al alimento implicado).	Si se sospecha que un síntoma crónico puede estar relacionado con un alimento.
Estudios de investigación.	Reintroducción de alimento de riesgo tras dietas de exclusión

El objetivo habitual es que el paciente llegue a tomar una ración completa del alimento, adecuada según la edad del paciente, comenzando con cantidades mínimas que se van incrementando progresivamente cada 20-30 minutos y permaneciendo un mínimo de 2 horas en observación tras la última dosis⁽⁹⁾. Las pruebas de provocación doble ciego controladas con placebo que enmascaran el alimento a través de un vehículo, son útiles en estudios de investigación o en caso de síntomas subjetivos.

En el caso de las pruebas de provocación en pacientes diagnosticados de FPIEs, existen distintos protocolos, aunque hoy en día el método más seguro es iniciarla con la administración de una dosis aproximadamente del 25% un día y si no hay incidencias administrar la ración completa otro día⁽¹⁰⁾.

Tratamiento de la alergia a alimentos

El tratamiento consiste en realizar una correcta dieta de exclusión evitando el alimento. Sin embargo, algunas dietas son difíciles de realizar por la ubicuidad del alimento y la subsiguiente ingestas inadvertidas que pueden desencadenar una reacción alérgica^(4,11). Es importante educar al paciente y a su familia para minimizar estos riesgos, entrenándoles en la lectura correcta de etiquetados, en la evitación de posibles alérgenos ocultos, el reconocimiento precoz de los síntomas de una reacción y el tratamiento de la misma. En caso de que ocurra una reacción grave como una anafilaxia (afectación de dos o más órganos) se debe administrar inmediatamente adrenalina intramuscular a dosis de 0,01mg/Kg de la concentración 1:1000 (1mg/ml). Todo paciente que haya tenido una anafilaxia, ha de estar entrenado en su administración^(11,12). En algunos países existen presentaciones de adrenalina con dosis de 150 mcg para pacientes con peso entre 15-30 Kg y 300 mcg para aquellos con peso superior a 30 Kg.

Debido al problema que suponen las dietas restrictivas con algunos alimentos, se planteó un tratamiento de inmunoterapia o desensibilización que modificara el curso de la enfermedad y a través del cual redujera las posibilidades de reacción en caso de ingestas inadvertidas⁽¹³⁾. Las principales líneas de investigación se han llevado a cabo con leche, huevo y cacahuete por ser alimentos muy ubicuos presentes en numerosos productos alimentarios.

Inicialmente la inmunoterapia con alimentos comenzó a realizarse vía subcutánea con extractos de alimentos naturales, pero fue abandonada en fases iniciales de estudios por la alta tasa de reacciones adversas graves. Hoy en día la práctica más extendida es la inmunoterapia oral, que consiste en la administración de pequeñas cantidades progresivamente crecientes del alimento causante hasta alcanzar una cantidad diana (fase de inducción o aumento de dosis). Posteriormente comienza la fase de mantenimiento en la que el paciente ha de tomar regularmente la cantidad alcanzada del alimento.

Este tipo de tratamiento hay que realizarlo en centros especializados, con personal entrenado y con experiencia en el manejo de reacciones y concedores del tratamiento⁽⁹⁾. Otros protocolos se realizan a través de administración sublingual que utiliza dosis significativamente más bajas, siendo mejor toleradas, pero con menor nivel de eficacia que la inmunoterapia oral. Actualmente están en estudio protocolos con administración epicutánea con mejor perfil de seguridad. Estos tratamientos no están exentos de riesgos ya que es frecuente

observar reacciones. Además, la presencia de cofactores como infecciones o ejercicio, disminuyen el umbral de tolerancia y facilitan la aparición de una reacción. En la última década se ha relacionado la aparición de una posible complicación del tratamiento de ITO, la esofagitis eosinofílica que aparece en aproximadamente el 2.7% de los pacientes.⁽¹³⁾

El uso de algunos coadyuvantes con fármacos biológicos anti-IgE se utilizan en determinados casos incrementando el umbral de reacción de los pacientes tratados e incluso llegando a tolerar la dosis completa. Sin embargo, uno de los problemas que existen actualmente está en estudio, es valorar cuánto tiempo mantener el tratamiento y cuándo retirarlo.

Actualmente están en investigación otras opciones de tratamiento para afrontar el futuro de la alergia alimentaria como el uso de fármacos anti-IL4 y otros biológicos, tratamiento con hierbas chinas, probióticos, inmunoterapia con péptidos o el uso de alimentos hipoalergénicos.

Bibliografía

1. Nwaru B.I., Hickstein L., Panesar S.S., Roberts G., Muraro A., Sheikh A., EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group Prevalence of common food allergies in Europe: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69:992-1007.
2. Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, Smith B, Kumar R, Pongracic J, Holl JL. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics*. 2011;128(1):e9-17.
3. Savage J, Sicherer S, Wood R. The Natural History of Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 Mar-Apr;4(2):196-203; quiz 204. doi: 10.1016/j.jaip.2015.11.024. PMID: 26968958.
4. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):41-58.
5. Leung A.S.Y., Wong G.W.K., Tang M.L.K. Food allergy in the developing world. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2018;141:76-78.
6. Bertstein IL, LiJT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, Sicherer S, et al. Allergy Diagnostic Testing: an updated practice parameter. *Ann Allerg, Asthma Immunol*. 2008; 1000(3 Suppl 3): S1-148.
7. Du Toit G, Santos A, Roberts G, Fox AT, Smith P, Lack G. The diagnosis of IgE-mediated food allergy in childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009; 20(4):309-19.
8. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. Standardized double-blind placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130(6): 1260-74.
9. Vidal C, Antolín D, Reaño M, Valero A, Sastre J; Collaborators; SEAIAC Board of Directors. Safety and Quality Recommendations in Allergy Medicine (Spanish acronym, RESCAL). *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018 Apr;28(Suppl. 1):1-39.
10. Infante S, Marco-Martín G, Zubeldia JM, Fuentes-Aparicio V, Alvarez-Perea A, Cabrera-Freitag, P, et al. Oral food challenge in food protein-induced enterocolitis syndrome by fish: Is there any room for improvement? *Int Arch Allergy Immunol*. 2019; 179(3):215-220.
11. NIAID-Sponsored Expert Panel, Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(6):S1-58.
12. Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G, et al. EAACI Task Force on anaphylaxis in children. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European Academy of allergology and clinical immunology. *Allergy* 2007; 62(8):857-71.
13. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, Roberts G, Akdis CA, Alvaro-Lozano M, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2018 Apr;73(4):799-815.

Alergia alimentaria vista por el Gastroenterólogo



Dra. Idelsa Polanco Mejía

Introducción

La prevalencia de las enfermedades alérgicas en la población pediátrica no solo es muy importante, sino que tiende a aumentar de una forma rápida y universal. Si actualmente hablamos de afectación del 15 al 25% de los niños, organizaciones como la World Allergy Organization (WAO) prevén alcanzar cifras de entre el 40 y el 50% en la próxima década⁽¹⁾. Las manifestaciones gastrointestinales de alergia pueden aparecer desde los primeros días de vida. La alergia alimentaria, especialmente la no mediada por IgE, afecta con mucha frecuencia al tracto digestivo. Engloba entidades clínicas fácilmente reconocibles (enterocolitis, enteropatía y proctocolitis) que son la expresión de la afectación de áreas diferentes del tubo digestivo. La fisiopatología de las mismas aun hoy en día no se conoce totalmente y su abordaje diagnóstico-terapéutico requiere tener en cuenta las peculiaridades de cada una de ellas. Además, existe un amplio número de casos que no pueden incluirse en estas entidades y que, en conjunto, se caracterizan por presentar síntomas inespecíficos (estreñimiento, reflujo gastroesofágico, cólico) muy frecuentes en lactantes sin patología alérgica y que precisan para su diagnóstico de una alta sospecha por parte del clínico. Hacer un correcto enfoque inicial de ellas resulta crucial para conseguir un diagnóstico y tratamiento correctos⁽²⁾. El término de alergia alimentaria hace referencia exclusivamente a aquellas entidades clínicas que aparecen debido a la puesta en marcha de una reacción inmunológica tras el contacto con una determinada proteína alimentaria destacando en la edad pediátrica la alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) como una de las más importantes tanto por su frecuencia como por su relevancia en la alimentación del lactante⁽²⁾.

Inmunopagenia

La reacción alérgica es una reacción inmunológica frente a un antígeno de la dieta, no una reacción tóxica. Las alergias IgE mediadas pueden expresarse mediante una reacción de hipersensibilidad gastrointestinal inmediata, que engloba tanto a la anafilaxia como a la enteropatía inmediata y por otro lado al llamado síndrome alérgico oral en el que existen alérgenos “sensibles a la digestión”, que no resisten la digestión enzimática o proteólisis ácida, por lo que rápidamente son disueltos y degradados en la boca. Dichos alérgenos generan ligeras reacciones de inicio súbito: picor, edema en los labios, la lengua, el paladar o la faringe; manifestaciones localizadas exclusivamente en la cavidad oral, mediadas por IgE y conocidas como síndrome de alergia oral. Esta condición, también puede ser provocada por reacción cruzada. El término “reacción cruzada” implica que los anticuerpos generados contra un alérgeno específico puedan unirse a otros estructuralmente relacionados, aún si el individuo no fue sensibilizado a ese segundo alérgeno, lo que aumenta considerablemente el número de alimentos contra los que se puede desencadenar una reacción alérgica⁽⁴⁾.

Las alergias no IgE mediadas son más complejas, y estarían inducidas por células con una respuesta retardada o incluso crónica, lo que a nivel digestivo abarca diferentes trastornos: Enfermedad celíaca, enteropatía, enterocolitis y proctocolitis alérgica⁽³⁾.

Impacto en el ecosistema intestinal

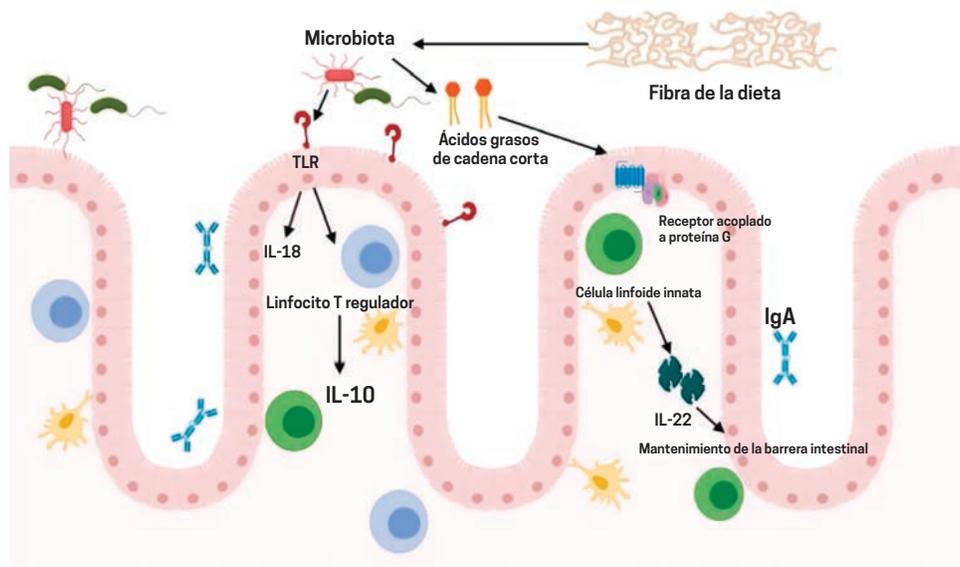
Como sabemos, en el tracto gastrointestinal hay un trillón de bacterias, con 7 a 10 familias diferentes representadas, 500 especies presentes y 100 veces más genes del microbioma que genes humanos. Así, tenemos

10 veces más células en el intestino que en todo el cuerpo, debido a la cantidad de bacterias de dicho órgano, y hoy ya se está hablando de un genoma dentro del tracto gastrointestinal. Estos genes del microbioma son tan activos como los genes del cuerpo; producen compuestos, reaccionan con las células inmunitarias del intestino y proliferan de una manera muy veloz. A la edad de 3 años, el microbioma del niño es estable, pero en los primeros 2 años de vida, incluso en el primer año, el microbioma sufre alteraciones, se vuelve más maduro, y es en este período de formación durante el cual los cambios del estilo de vida tendrán el efecto más importante. Hace muchos años, el sistema inmunitario intestinal del ser humano estaba en armonía junto con los microbios, pero a partir de la Revolución industrial y en la época de la posindustrialización, lo que comemos, cómo comemos y cómo procesamos los alimentos ha cambiado drásticamente. Esto se ha modificado de manera más rápida que el sistema inmunitario, el cual no se ha podido adaptar a igual velocidad. El intestino humano no se ha adaptado a los cambios dietarios, por lo que padecemos enfermedades atópicas diferentes, que no teníamos antes, y que hoy, vemos con más frecuencia ⁽⁵⁾. Como se puede pensar, las bacterias han respondido a esto y se han adaptado. Actualmente, tenemos menos bacterias relacionadas con la digestión compleja del almidón, la cual fue reemplazada por otros órganos. Si vemos qué ocurre con poblaciones del mundo desarrollado en realidad prácticamente todas han perdido diversidad en el microbioma, asociado con el tipo de vida de una sociedad moderna. La colonización temprana con ciertas bacterias repercute de manera más favorable en la aparición de alergia que otras; este efecto fue independiente del antecedente familiar, lo importante fue la colonización microbiana.

Ahora bien, los antibióticos administrados a temprana edad, los cuales, en sí, son devastadores para el microbiota intestinal. También estas sustancias afectan de manera adversa muchísimos parámetros inmunitarios. Por otro lado, la práctica de cesáreas. Los bebés que nacen por cesárea son colonizados de otra manera; cuando nace un bebé, su primera exposición a los microorganismos es durante su paso por el canal del parto, al tragar los contenidos vaginales. Si no tiene esta oportunidad, es colonizado por los microorganismos que se encuentran en el ambiente neonatal. Por lo tanto, la forma de colonización es diferente, lo que trae como consecuencia que los niños nacidos por cesárea tengan mayor incidencia de asma y de alergias. Así, puede decirse que el microbioma y el sistema inmunitario “conversan” todo el tiempo, y esta conversación cruzada es fundamental para ayudarnos a desarrollar una respuesta inmune adecuada gracias a la interacción entre las bacterias y la microbiota intestinal, la cual se da de diferentes maneras. El sistema inmunitario ha podido interactuar con bacterias tanto patógenas como convencionales; existen los llamados receptores de reconocimiento de patógenos innatos, que son receptores pequeños que pueden diferenciar una bacteria de otra a partir de la conformación de la pared celular y, de esta forma, identificar un patógeno respecto de otro. También pueden interactuar directamente por medio de células dendríticas y de células M y transmitir información antigénica y, por cierto, crear anticuerpos contra varios antígenos alimentarios. Muchas bacterias han desarrollado la posibilidad de cebar estas células dendríticas inmunitarias e incrementar la síntesis y la producción de algunos mediadores. Básicamente, tenemos una serie de factores que afectan a la microbiota intestinal y que pueden predisponer al organismo a una respuesta tolerante o efectora. La respuesta efectora es la que genera actividad inmunológica, como la que se desencadena con las enfermedades autoinmunes y las alergias, mientras que la respuesta tolerante es aquella que surge del sistema inmunitario, el cual analiza la situación y genera lo siguiente: “Sé lo que es, pero no voy a reaccionar”. Esta respuesta inmunotolerante es la que evita que presentemos tantas alergias. Como vemos, si contamos con las bacterias adecuadas, que interactúan de manera adecuada, estimulan las células T reguladoras y generan citoquinas, estas últimas son las que nos permiten desarrollar tolerancia inmune y no reaccionar. Sin embargo, si tenemos la bacteria equivocada, se produce una respuesta efectora, en la que las células Th2 generan otro tipo de manifestación gastrointestinal. La microbiota intestinal, además de reaccionar frente al sistema inmunitario y, de hecho, controlarlo, lleva a cabo otras funciones. Por ejemplo, puede controlar la permeabilidad intestinal gracias a la presencia de proteínas que abren y cierran las uniones estrechas. También, existen otras bacterias que podrían aumentar la secreción de mucina, sustancia que constituye una barrera importante para impedir que los gérmenes patógenos entren en contacto con el sistema inmunitario, así como algunos organismos más convencionales, como el lactobacilo GG y otros lactobacilos que pueden, de alguna manera, hacer que se segregue más mucina. La microbiota intestinal también produce compuestos antiinflamatorios muy importantes, como el butirato. Por lo tanto, si

el sustrato es el equivocado, no podremos tratarlo en forma correcta. Básicamente, lo que sucede en realidad es que hubo una repuesta Th2 manipulada por los antígenos, con presencia de inflamación crónica, que es el resultado de una colonización por bacterias que han afectado la diversidad bacteriana. Si bien hay factores que juegan en contra, como las cesáreas y los antibióticos, también contamos con ciertos elementos que podrían estar a nuestro favor, como los probióticos y los prebióticos, la lactancia materna. Además, existe un patrón dietario y de distribución geográfica, lo que nos sugiere que, de alguna manera, el microbioma puede ser modificado en forma temprana en la vida. Por ejemplo, como en el caso del parto por cesárea, observamos que la colonización temprana es muy importante. Con respecto a los antibióticos y el embarazo, sabemos que, si administramos estos fármacos durante dicho estado, el riesgo de alergias y de enfermedades inmunitarias podría incrementarse ⁽⁵⁾.

Figura 1. La microbiota intestinal a través de la activación de los TLR4 por el lipopolisacárido promueve el aumento de los linfocitos T CD4 Fcγ3+.



Gracias a la fibra de la dieta el microbiota intestinal produce ácidos grasos de cadena corta, acetato, propionato y butirato. Los ácidos grasos de cadena corta se unen a receptores acoplados a proteína G promoviendo la transcripción de genes que inducen la producción de citocinas antiinflamatorias. Las células plasmáticas del intestino producen IgA junto con la cooperación de células epiteliales, células dendríticas y células linfoides innatas. La IgA evita la adhesión de microorganismos patógenos a las células epiteliales. La IL-18 y la IL-22, estas dos interleucinas participan en el mantenimiento de la barrera epitelial y además propician actividad antimicrobiana. El microbiota intestinal promueve la producción de IL-22 por las células linfoides innatas tipo 3 que conlleva a la expresión de ciertas enzimas que producen flucosilación de las proteínas de superficie de las células epiteliales.

Manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento

Las manifestaciones clínicas gastrointestinales de alergia alimentaria pueden clasificarse como:

- **Mediadas por IgE:** Síndrome de alergia oral, Hipersensibilidad gastrointestinal inmediata.
- **No mediadas por IgE:** Enterocolitis Proctitis, Enteropatía, Enfermedad celiaca.
- **Intermedias a IgE:** Esofagitis eosinofílica, Gastritis eosinofílica, Gastroenterocolitis eosinofílica. Otras patologías atribuidas a hipersensibilidad: Cólico infantil, Reflujo gastroesofágico, Constipación.

Mediadas por IgE: Síndrome de alergia oral

Comprende síndromes muy variados de prurito o angioedema de labios, lengua y paladar, glositis, gingivitis, queilitis y faringitis. Es más frecuente en niños mayores (a partir de los 5 años) que en lactantes. Es una forma de alergia por contacto comúnmente asociada con la ingesta de vegetales y frutas ⁽⁶⁾. Generalmente las proteínas son termolábiles, por lo que el efecto no se presenta si los vegetales o frutas son sometidos a cocción. La mayoría de las veces es seguida de una rápida resolución de los síntomas. Los pacientes con síndrome de alergia oral presentan síntomas aislados en orofaringe (79% de los casos), en otros órganos y sistemas como el gastrointestinal (9%), en piel (9,5%), o bien, rinoconjuntivitis (6,3%) o asma (3,2%) ⁽⁷⁾. Los síntomas se desarrollan desde los primeros minutos hasta dos horas después de consumir el alérgeno responsable (leche, huevo, soya, maní, pescado). La reacción está mediada por IgE. El cuadro clínico consiste en náusea, dolor abdominal, vómito y posteriormente diarrea. El diagnóstico se establece por la historia clínica, pruebas cutáneas y resolución de los síntomas hasta dos semanas después de eliminado el alérgeno.

No mediadas por IgE

Enterocolitis y proctitis dietética proteica. Se caracterizan por deposiciones con moco y sangre que se puede presentar desde los primeros días de vida, en un niño que luce sano, sin otros síntomas asociados (fiebre o vómitos). Puede haber historia de ingesta de proteína de leche de vaca, sin embargo, es más frecuente en niños con lactancia materna exclusiva cuyas madres ingieren productos lácteos, chocolate, huevo, maní o soya. El diagnóstico diferencial incluye infecciones gastrointestinales y fisuras anales. El diagnóstico se hace por la historia clínica, si bien las pruebas cutáneas no son de utilidad, podemos encontrar eosinófilos fecales y eosinofilia periférica leve que sugieren el diagnóstico; además una buena respuesta a la eliminación del alérgeno ⁽⁸⁾. Enteritis dietética proteica El cuadro clínico de esta entidad está relacionado principalmente con diarrea, vómitos y malabsorción. Además, podemos encontrar falla en el desarrollo, anemia, hipoproteinemia y edemas. Se puede presentar en lactantes si se exponen precozmente a leche entera de vaca, soya, pescado o huevo. No hay eosinofilia periférica ni elevación de IgE, ni respuesta a pruebas cutáneas. El diagnóstico se puede hacer por la historia clínica, endoscopia y biopsia, o por ensayos terapéuticos de supresión de alérgenos. Buena respuesta a la eliminación del alérgeno ⁽⁹⁾. Enfermedad celiaca Se caracteriza por el desarrollo de una enteropatía (diarrea, vómitos y malabsorción) secundaria a una respuesta inmune al gluten ⁽¹⁰⁾. La sintomatología puede aparecer precozmente alrededor del sexto mes al iniciar dieta con cereales, sin embargo, actualmente se acepta que la mayoría de los pacientes tienen una forma silente o latente, que se puede manifestar recién en la adolescencia o en la adultez. Los pacientes reaccionan a la ingesta del trigo y cebada principalmente. Los celíacos comparten antígenos de histocompatibilidad tipo HLA DQ2 y DQ8. El diagnóstico se hace por endoscopia y biopsia, pero en la actualidad se pueden pedir pruebas sanguíneas previas a la biopsia, como anticuerpos IgG antigliadina, o anticuerpos IgA transglutaminasa (más específicos) que pueden orientar el diagnóstico.

Intermedias a IgE

Gastroenteropatías eosinofílicas (esofagitis, gastritis y gastroenterocolitis eosinofílica). Este heterogéneo grupo de gastroenteropatías tienen en común una inflamación eosinofílica del tracto gastrointestinal. Si es el esófago predominarán los vómitos, rechazo al alimento y disfagia, en el caso del estómago, dolor abdominal y llenura precoz, y si es el intestino se puede desarrollar una enteropatía perdedora de proteínas. Si hay afección de la serosa se puede presentar una ascitis eosinofílica. Las proteínas involucradas son las de la leche de vaca, maní, soya, huevo, pescado entre otros ⁽¹¹⁾. El diagnóstico requiere de biopsias que demuestren la infiltración eosinofílica. La IgE puede estar elevada o no y las pruebas cutáneas muchas veces no son de utilidad (menos del 50%). La respuesta a la eliminación del alérgeno es variable. Otras reacciones de hipersensibilidad. Si bien se ha reportado que un grupo de pacientes puede presentar cólico infantil, reflujo gastroesofágico o constipación crónica como manifestación clínica de una alergia a la proteína de leche de vaca, todavía se requieren de estudios adicionales para confirmar estas asociaciones. Cólico infantil. Existe en

la actualidad alguna evidencia clínica de una asociación entre alergia a la proteína de leche de vaca (APLV) y lactantes con cólico infantil. Hay reportes de que pacientes con APLV tienen una alta incidencia de cólicos (44%) como síntoma de presentación y que las fórmulas hipoalergénicas o la restricción dietética de la madre es el tratamiento más eficaz ⁽¹²⁾. El ERGE y APLV ocurren frecuentemente en niños menores de 1 año de edad (50%), en algunos casos ERGE no solo está asociado a APLV sino incluso inducido por esta y los síntomas de ERGE asociado a APLV son los mismos que los de ERGE primario. Si hay historia familiar fuerte de APLV se sugiere una dieta de eliminación antes de iniciar tratamiento para ERGE. Para la sospecha clínica hay que considerar que los pacientes con APLV podrían tener otros síntomas adicionales a los de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (diarrea, malabsorción, etc.). Constipación crónica. La alergia a la proteína de leche de vaca ha sido sugerida como una causa de constipación crónica. Estudios de pequeños grupos reportan respuesta a la exclusión de la proteína de leche de vaca entre 28 hasta 68% ⁽¹³⁾. Pudiera haber una base inmunológica ya que se encontró entre los que respondieron una alta tasa de atopía, inflamación de mucosa rectal y anticuerpos IgE. Diagnóstico. El diagnóstico se puede sospechar. Las reacciones adversas a la ingesta de un alimento permanecen como una de ellas y dentro de estas debes recordar que podría deberse tanto a efectos inmunológicos o no inmunológicos.



Masculino de 1 año de edad con hiperplasia nodular Linfoide de dudodeno con antecedentes de Gastroenterology 2005; 128: 1089–113.



Masculino de 9 meses con proctocolitis alergica por Alergia la Proteina de la leche de vaca.

Bibliografía

- 1 ©Asociación Española de Pediatría.. Protocolos actualizados al año 2019.
- 2 Caubet JC, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Wegrzyn A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016; Sep 17. doi: 10.1111/pai.12659. [Epub ahead of print].
- 3 Bischoff S & Crowe S. Gastrointestinal Food Allergy: New Insights Into Pathophysiology and Clinical Perspectives. *Gastroenterology* 2005; 128: 1089–113.
- 4 Kondo Y, Urisu A. Oral allergy syndrome. *Allergol Int.* 2009;58(4):485-491. DOI: 10.2332/allergolint.09-RAI-0136.
- 5 Dr. Jon A.Vanderhoof Profesor emérito en Pediatría, University of Nebraska College of Medicine, Omaha; Harvard Medical School, Cambridge; doctor en Division of GI/Nutrition, Boston Children's Hospital, Boston; Senior Medical Advisor, Mead Johnson Nutrition, EE.UU.2014.
- 6 Ortolani C, Ispano M, Pastorello E, Bigi A, Ansaloni R. The oral allergy syndrome. *Ann Allergy* 1988; 61:47-52.
- 7 Metcalfe D, Sampson H, Simon R. Food allergy: adverse reactions to foods and food additives. Third edition. US: Blackwell; 2003. p. 171.
- 8 Sicherer S. Clinical aspects of gastrointestinal food allergy in childhood. *Pediatrics* 2003;111:1609 –1616.
- 9 Iyngkaran N, Robinson MJ, Prathap K, Sumithran E, Yadav M. Cows' milk protein-sensitive enteropathy. Combined clinical and histological criteria for diagnosis. *Arch Dis Child.* 1978;53:20–26.
- 10 Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med.* 2002;346:180–188.
- 11 Talley NJ, Shorter RG, Phillips SF, Zinsmeister AR. Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues. *Gut.* 1990;31:54–58.
- 12 Hill DJ, Hosking CS. Infantile colic and food hypersensitivity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30(suppl):S67–S76.
- 13 Daher S, Tahan S, Sole D, et al. Cow's milk protein intolerance and chronic constipation in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2001;12: 339–342

Alergia alimentaria en adultos vista por el Alergólogo

Jose Ignacio Larco, MD.

Epidemiología

Las reacciones adversas por ingesta de alimentos o reacciones de hipersensibilidad alimentaria es un motivo de consulta frecuente en los servicios de alergia, pero no todas las reacciones adversas por ingesta de alimentos son cuadros de alergia alimentaria. Actualmente se dividen en alergias alimentarias e Hipersensibilidad no alérgica a alimentos. La alergia alimentaria (AA) es un efecto adverso que se origina de una respuesta inmune específica, reproducible, a la exposición de un determinado alimento. Las alergias alimentarias las dividimos en tres grupos: Ig E mediadas, No – Ig E mediadas (celulares), Mixtas (Ig E mediadas y celulares) ^(1,2). Ver Tabla 1.

Los cuadros de AA se presentan en niños y adultos, siendo más frecuente entre los niños. En el grupo de adultos hay pacientes que inician con los cuadros en la infancia y se mantienen durante su etapa adulta y hay otro grupo que inicia con los cuadros de alergia durante la adultez^(1,3).

La prevalencia de AA en los distintos grupos etarios es difícil de conocer, debido a la diferencia entre lo que refiere el paciente y lo que se diagnostica en la consulta. Actualmente más de un tercio de la población reporta presentar o que sus hijos presentan cuadros de alergia alimentaria, pero se calcula que la prevalencia es alrededor del 6 al 10% en niños y de 2 al 5% en adultos. ⁽⁴⁾ Claro que estas cifras pueden variar según la localización geográfica del paciente, si el diagnóstico se ha realizado por encuesta, historia clínica, pruebas cutáneas o serológicas, o por prueba de provocación oral controlada ⁽⁵⁾.

Se ha observado el aumento de la incidencia y prevalencia de AAs en países y continentes que han ido industrializándose, donde se observa mayor contaminación ambiental, cambios en los regímenes alimentarios y en los estilos de vida, todo esto y la carga genética influyen en la tendencia al alza de la AA ^(6,7).

Los alimentos que producen cuadros alérgicos con más frecuencia en los adultos son mariscos, pescado, frutos secos, vegetales y frutas ⁽³⁾.

Etiopatogenia

Las AAs las dividimos en tres grandes grupos cuadros Ig E mediados, cuadros no Ig E mediados o celulares y cuadros mixtos. (tabla 1)

Los cuadros Ig E mediados ocurren cuando el alérgeno alimentario se une a una Ig E específica para ese alérgeno, presente en mastocitos y basófilos lo que lleva a la liberación de múltiples mediadores como histamina (2). Se considera una reacción de hipersensibilidad tipo 1 frente a un alérgeno específico. El primer contacto con el alérgeno suele ser oral, pero existen otros métodos de sensibilización, como cutánea e inhalado. Una vez sensibilizado, al siguiente contacto con el alérgeno, se produce activación y desgranulación de mastocitos y basófilos (4). El cuadro suele ser inmediato (minutos a 2 o 3 horas), aunque hay algunos que se catalogan como tardíos (>6 horas), tras la ingesta del alimento, presentándose síntomas cutáneos, respiratorios, gastrointestinales o cardiológicos dependiendo de la severidad del episodio. En situaciones posteriores puede repetirse en la misma o mayor intensidad con una nueva ingesta del alimento ⁽²⁾.

Los cuadros no IgE mediados, son reacciones reproducibles de hipersensibilidad tipo IV, mediada por linfocitos T, en este grupo encontramos las enteropatías por proteínas. Típicamente son cuadros digestivos, muy frecuentes en lactantes, la presentación de síntomas no suele ser inmediata y puede haber un componente de acumulo^(1,8).

Cuadros mixtos presentan componente IgE mediado y mediados por células, incluye cuadros como dermatitis atópica, asma y cuadros gastrointestinales por eosinófilos^(1, 2, 8). (tabla 1)

Tabla 1. Clasificación alergia alimentaria

Tipo de Alergia Alimentaria	Manifestaciones Clínicas	Pruebas Diagnosticas
IgE - mediado	Generalizado: Anafilaxia y anafilaxia inducida por el ejercicio <hr/> Cutáneo: Urticaria/angioedema, Urticaria de contacto, dermatitis atópica. <hr/> Digestivo: Síndrome de alergia oral (prurito oral, edema labial), Hipersensibilidad digestiva inmediata (dolor abdominal, diarrea explosiva, vómitos, náuseas). <hr/> Respiratorio: Rinitis (rinorrea, taponamiento nasal, prurito nasal), Asma (broncoespasmo) <hr/> Otros: Neurológico, cardíaco.	Pruebas cutáneas, Prick – Prick, IgE específica, Diagnóstico Molecular, Prueba de provocación oral controlada.
No IgE - mediado (mediado por células)	Cutáneas: Dermatitis de contacto (lesiones eczematosas en zonas de contacto con alimentos) Dermatitis atópica (piel seca, lesiones eczematosas en distintas zonas del cuerpo). <hr/> Digestiva: Síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (FPIES) (2 a 3 horas tras ingesta, vómitos severos incoercibles, hipotensión, letargo, puede haber síncope y/o cianosis) Proctocolitis inducida por proteínas alimentarias (en lactantes, sangre y/o moco en deposiciones) Enteropatía por proteínas alimentarias (diarrea crónica, distensión abdominal, poca ganancia ponderal)	Diario de Síntomas, Pruebas de provocación oral controlada, Prueba de evitación y reto No son de utilidad: Pruebas cutáneas Prick – Prick Ig E específica. Utilidad dudosa: Pruebas Epicutáneas.
Mixto (Combinación IgE mediado y mediado por células)	Cutáneas: Dermatitis atópica <hr/> Digestiva: Esofagitis Eosinofílica (disfagia, impactación alimentaria en esófago, atragantamiento, dolor abdominal, en niños aversión a alimentarse) Gastroenteritis Eosinofílica (dolor abdominal, distensión abdominal, vómitos, diarrea, dispepsia, obstrucción intestinal) Enterocolitis Eosinofílica (dolor abdominal, distensión abdominal, vómitos, diarrea, deposiciones con sangre y moco) <hr/> Respiratorio: Asma y Rinitis.	Diario de síntomas. Prueba de provocación oral controlada. Pueden ser de utilidad: Pruebas cutáneas Prick – Prick IgE específica Pruebas Epicutáneas. Endoscopia en cuadros digestivos (Biopsia con presencia de eosinófilos)

Diagnóstico

Historia clínica

Hacer una buena historia clínica es fundamental, debería de incluir alimentos ingeridos o sospechosos, reacciones previas con ese alimento, síntomas presentados, tiempo de presentación de síntomas, intensidad de estos, forma de preparación, factores potenciadores, si requirió tratamiento vía oral, endovenoso o intramuscular, si se requirió adrenalina. En la presentación de los síntomas saber si estos fueron cutáneos, digestivos, cardiológicos, respiratorios o neurológicos.

Los cuadros IgE mediados, suelen ser inmediatos tras la ingesta del alimento, ver tabla 1, siendo la presentación más peligrosa el cuadro de anafilaxia.

Los cuadros no IgE mediados, suelen ser tardíos o relacionados con acumulo, típicamente de tipo digestivo con diarreas, vómitos intensos, hipotensión, deposiciones con moco y sangre.

Los cuadros Mixtos, pueden presentar empeoramiento de dermatitis atópica, de asma y además se relacionan con cuadros eosinofílicos del tubo digestivo presentando síntomas como dolor abdominal, disfagia, atragantamiento, impactación alimentaria.

Una anafilaxia es una reacción alérgica severa donde dos o más sistemas / órganos están comprometidos. Un shock anafiláctico, es una reacción anafiláctica donde además el paciente presenta hipotensión, pérdida de conocimiento, parada cardio respiratorio, dificultad respiratoria o edema de glotis, pudiendo devenir en la muerte. El tratamiento de un cuadro anafiláctico es el uso de adrenalina, de acuerdo con el peso del paciente. Algunos cuadros de anafilaxia se presentan debido a la presencia de un factor catalizador además del alérgeno, como puede ser ejercicio, aines (antiinflamatorios no esteroideos) o alcohol, en este grupo de pacientes la presencia del factor catalizador o del alérgeno por separados no origina ninguna reacción⁽²⁾.

Pruebas *in vivo*

Pruebas cutáneas

Es la prueba diagnóstica más rápida, simple, sencilla y económica, debe de ser realizada por personal entrenado e interpretada por un especialista en alergia. Es la primera prueba recomendada, debe de incluir el o los alérgenos alimentarios sospechosos e inhalantes si fuera necesario. No se recomienda realizar pruebas cutáneas para alimentos no sospechosos, debido a la presencia de sensibilizaciones asintomáticas. Resultando muy importante la procedencia y estandarización, así como conservación del extracto utilizado. Tienen una sensibilidad >80% y una especificidad del 50% ^(1,9)

Prick-Prick:

Es una prueba útil en la cual se utiliza el alimento en su estado natural, se utiliza generalmente cuando la prueba cutánea con el extracto es negativa y la sospecha clínica es alta, o cuando no se cuenta con el extracto. Esta prueba tiene un alto valor predictivo negativo ^(1,9).

Pruebas epicutáneas

Las pruebas epicutáneas se utilizan en el diagnóstico de dermatitis de contacto, se utilizan para el diagnóstico de hipersensibilidad retardada mediada por células. Se han utilizado en el estudio de cuadros de alergia alimentaria mixta (mediada por células), principalmente en esofagitis eosinofílica, y los resultados no han sido

concluyentes. Actualmente no se cuenta con guías para su uso, ni estandarización de reactivos ni validación de resultados para alergia alimentaria por lo que no se recomienda su uso en la práctica diaria ^(1,9).

Pruebas *in vitro*

Inmunoglobulina E específica

La Ig E total por su cuenta no tiene utilidad en el diagnóstico de una alergia alimentaria.

La Ig E específica para un alérgenos en forma cuantitativa va de un rango de 0,10 a 100KU/l. Se recomienda como estudio de segunda línea tras la realización de prueba cutánea o de prick – prick. Podría considerarse como una primera opción en pacientes en tratamiento con antihistamínicos, pacientes con problemas cutáneos o pacientes con riesgo de reacciones sistémicas. Según distintos estudios, dependiendo de puntos de corte estudiados para determinados alérgenos, puede llegar a presentar un valor predictivo positivo de 95%. No se recomienda su uso en paneles extensos de alérgenos alimentarios sin relación con la historia clínica del paciente por el riesgo de falsos positivos. Un resultado negativo no descarta la presencia de una alergia alimentaria, por lo que no se recomienda la reintroducción de un alimento basado solo en este resultado ^(1,9).

Diagnóstico molecular

El diagnóstico molecular en pacientes con sospecha de alergia alimentaria, actualmente no se utiliza de rutina. Utiliza alérgenos recombinantes o nativos purificados para detectar Ig E específica para alérgenos moleculares individuales. Es utilizada para distinguir una sensibilización genuina a un alimento de una co-sensibilización por un panalérgeno ^(1,9,10).

El beneficio es el poder identificar reactividad cruzada entre alérgenos inhalados y alérgenos alimentarios, y así poder encontrar relación entre distintos alérgenos de alimentos no relacionados y poder considerar un mejor enfoque dietético. Los diagnósticos moleculares son caros, pero probablemente representen la herramienta del futuro para poder entender mejor la alergia alimentaria de un paciente y sus riesgos futuros ^(9,10).

Prueba de provocación oral controlada

Es la prueba más fiable para el diagnóstico clínico de una alergia alimentaria IgE mediada, se considera la prueba de oro o Gold standar. Además de ser de utilidad para el diagnóstico inicial también sirve para demostrar tolerancia a determinado alimento, encontrar una dosis umbral del alimento y si el cuadro sucede solo en presencia de algún cofactor (ejercicio, alcohol, AINEs, etc), la prueba debe de llevarse a cabo por personal entrenado y en un centro controlado preparado para atender una reacción alérgica severa ^(1,9).

La PPOC consiste en dar al paciente el alimento en estudio, en dosis crecientes y observar la presencia de alguna reacción leve, moderada o severa, o demostrar la tolerancia. Se puede realizar la prueba abierta (el paciente ve y sabe lo que consume), simple ciego (el alimento esté enmascarado para que el paciente no sepa que está consumiendo, se utiliza placebo), doble ciego (ni el médico ni el paciente sabe qué se le está dando al paciente, se utiliza placebo). Cuando se realiza ciego siempre se realiza en al menos dos días y en uno se utiliza placebo por lo que el enmascarado del alimento es muy importante ^(1,9).

Existen contraindicaciones como son reacción anafiláctica reciente con el alimento en estudio, niveles de Ig E específica por encima del punto de corte donde la probabilidad de reacción es alta, reacción sistémica durante la realización de la prueba cutánea y el uso de medicamentos que pueden enmascarar la prueba ya sea por aminorar la reacción (antihistamínicos, corticoides) o potenciarla (AINEs, IECAs, Beta bloqueantes) ⁽⁹⁾.

Reactividad cruzada

La alergia alimentaria primaria, es la que se presenta por sensibilización a alérgenos alimentarios clase 1. Estos alérgenos son resistentes a la digestión y termorresistentes, ingresan y sensibilizan por vía digestiva. Además, están relacionados con cuadros severos, y es más frecuente en edad pediátrica ^(8,10).

La alergia alimentaria secundaria, se produce mediante alérgenos alimentarios clase 2, que son generalmente sensibles al calor y la digestión, por lo que la sensibilización no ocurre por vía digestiva, se produce por reactividad cruzada en pacientes previamente sensibilizados a aero alérgenos ^(8,10).

La Reactividad cruzada es un fenómeno mediado por Ig E, que reconoce, se une e induce una respuesta inmune a una molécula alérgica similar (homólogo). La reactividad cruzada mediada por IgE ocurre entre moléculas alérgicas de especies relacionadas o moléculas preservadas con funciones similares presentes en especies muy diferentes. Para producirse, es necesario una homología entre epítomos de al menos el 35% ^(8,10).

Los alérgenos que producen reactividad cruzada pueden catalogarse como panalérgenos que son familia de proteínas que están bien preservadas en distintas especies y que pueden unirse activamente a la IgE. También están los carbohidratos determinantes de reactividad cruzada (CCDs), que son pedazos de carbohidratos de glicoproteínas que inducen la producción de una IgE altamente reactiva ⁽¹⁰⁾.

Más del 80% de todas las AA en los adultos, están precedidas de sensibilización a aero alérgenos, siendo los síntomas de AA, en estos pacientes, causados por reacción cruzada entre alimentos ingeridos y alérgenos inhalados ⁽¹⁰⁾. En pacientes con esofagitis eosinofílica también se ha observado una relación entre sensibilización a aero alérgenos y alérgenos alimentarios ⁽³⁾. Tabla 2.

Tabla 2. Reactividad cruzada y pan alérgenos

Síndrome o Asociación	Pan alérgenos conocidos	Clínica
Pólenes de árboles y alérgenos alimentarios de origen vegetal		
Betula – Fruta – verdura Betula – Avellana, Betula – Manzana, Betula – manzana – zanahoria	Proteínas PR – 10: Bet v 1, Mal d 1 (manzana), Pyr c 1 (pera), Pru ar 1 (albaricoque), Pru p 1 (melocotón), Pru av 1 (cereza), Cor a 1 (avellana), Dau c 1 (zanahoria), Api g 1 (apio), Gly m 4 (soya) Bet v 2 (profilina)	Síndrome de Alergia Oral. (SAO). Anafilaxia 70% de alérgicos a Betula presenta síntomas con alimentos. Frutas (rosáceas), Nueces, Verduras (sobre todo apiáceas)
Olivo – Fruta	LTPs: Ole e 7, Pru p 3 (melocotón), Pyr c 3 (pera), Cuc m (melon), Act d 10 (kiwi) Profilinas: Ole e 2, Pru p 4 (melocotón), Pyr c 4 (pera), Cuc m 2 (melon), Act d 9 (kiwi)	Ole e 7: anafilaxia Ole e 2: SAO
Polen – Látex – Fruta	Pofilinas: Ole e 2, Hev b 8 (latex), Ana c 1 (piña), Mus xp 1 (plátano), Act d 9 (kiwi). Beta – glucanasas: Latex (Hev b 2), polen olivo (Ole e 9), Plátano (Mus xp 5)	SAO Anafilaxia
Ficus – Fruta	Cistein proteasas: Fic c Ficin (ficus), Act d 1 (kiwi), Ana c 2 (Piña), Car p 1 (papaya)	Anafilaxia
Platanero – Fruta/verdura	LTPs: Pla a 3 (platanero), Cor a 8 (avellana), Mus a 3 (plátano), Api g 2 (apio), Ara h 9 (mani)	SAO
Gramíneas y alérgenos alimentarios de origen vegetal		
Gramíneas – vegetales	Profilinas: Cyn d 12 (cynodon), Sola l 1 (tomate), Cuc m 2 (melón).	SAO

Síndrome o Asociación	Pan alérgenos conocidos	Clínica
Pólenes de hierbas y alérgenos alimentarios de origen vegetal		
Apio – Betula – Artemisa - especies Artemisa – Mostaza Artemisa – Melocotón Artemisa – Manzanilla Artemisa – Girasol	Art v 4 (profilina), Art v 3 (LTP), Art v 1 (defensina).	SAO Anafilaxia
Ambrosia – Melón – Plátano	Profilinas: Amb 8, Cit la 2 (sandía), Cuc m 2 (melón), Cuc s 2 (pepi- no), Cuc p 2 (melón), Mus xp 1 (plátano) LTPs: Amb a 6 (LTP), Amb 8 (profilina)	SAO
Reactividad cruzada entre aero-alérgenos de origen fúngico y alérgenos alimentarios		
Alternaria - espinaca - champiñones	Alt a 1	SAO Anafilaxia
Aero-alérgenos de origen animal y alérgenos alimentarios de animales invertebrados		
Ácaros - Crustáceos	Tropomiosina: Der p 10 (D. pteronyssinus), Der f 10 (D. farinae), Blo t 10 (B. tropicalis), Pen a 1 (camarón marrón), Pen m1 (camarón tigre), Pen i 1 (langostino indio), Met e 1 (camarón de tierra), Hom g 1 (langosta europea), Hom a 1 (langosta americana)	SAO Anafilaxia Urticaria
Ácaros – crustáceos – moluscos	Tropomiosina: Der p 10, Myt e 1 (mejillón), Cra g 1 (ostra), Mim n 1 (vieiras), Sin c 1 (almeja), Tur c 1 (caracol), Tod d 1 (calamar), Oct v 1 (pulpo). Otros: Arginina Kinasa, Miosina de cadena ligera y paramiosina	SAO Anafilaxia Urticaria
Aero-alérgenos de origen animal y alérgenos alimentarios vertebrados		
Gato – Cerdo	Albumina: Fel d 2 (gato) y Sus s 6 (cerdo)	Anafilaxia
Ave – huevo	Albumina: Gal d 5 (yema de huevo, carne y suero de ave)	Anafilaxia inducida por esfuerzo físico

Es por esto por lo que un diagnóstico molecular es esencial para una evaluación precisa de alergia por reactividad cruzada.

Mencionar además la anafilaxia por ingesta de ácaros, cuadro caracterizado por reacción alérgica severa tras la ingesta de alimentos (generalmente harinas) contaminadas por ácaros del polvo. Se suele presentar en pacientes con rinitis y/o asma alérgica por ácaros presentando más severidad en los pacientes con intolerancia a los aines ⁽¹⁰⁾.

Tratamiento

El tratamiento de elección consiste en evitar el alimento en todas sus formas y presentaciones. En caso de presentarse reacciones alérgicas por ingesta o contaminación cruzada, se realiza tratamiento sintomático el cual varía según la intensidad de los síntomas, incluyendo el uso de antihistamínicos, corticoides orales y el uso de epinefrina intramuscular en caso de reacciones anafilácticas.

La inmunoterapia para alergia alimentaria es una estrategia para conseguir la desensibilización o inducción de tolerancia en los pacientes con alergia alimentaria. La meta de estos procedimientos se centra en conseguir una tolerancia total o al menos disminuir la dosis umbral necesaria para activar la reacción alérgica. Intentando conseguir una protección frente a ingestas accidentales, consumos de pequeñas cantidades y mejorar la calidad de vida del paciente ⁽⁴⁾.

Actualmente los métodos para realizar inmunoterapia para alergia alimentaria incluyen inmunoterapia oral (ITO), inmunoterapia sublingual (ITSL) e inmunoterapia epicutáneas (ITEP). De los tres tipos de inmunoterapia el que más se utiliza es la ITO, ya que a pesar de ser la que más eventos adversos presenta, es la más efectiva. Se suele iniciarla en un centro controlado, siendo uno de los riesgos el empezar con esofagitis eosinofílica. Es un tratamiento muy utilizado en niños con alergia a la proteína de la leche de vaca y al huevo, en adultos no es muy utilizado, pero hay algunos reportes con trigo y huevo ⁽⁴⁾.

Algunos pacientes tratados con inmunoterapia subcutánea o sublingual para polen de Betula o Abedul han conseguido tolerancia total a manzana, también se reporta que podría ser de utilidad para alérgicos a avellana⁽¹⁰⁾. Se cree que con otras reacciones cruzadas entre pólenes y alimentos de origen vegetal podría ser de utilidad. No se ha observado que el uso de inmunoterapia para ácaros del polvo pueda colaborar en conseguir tolerancia a los crustáceos o langostinos ⁽¹⁰⁾.

También se utilizan con más frecuencia tratamientos biológicos como pre – o co – medicación para realizar ITO en pacientes con reacciones anafilácticas, encontrando reportes y publicaciones con Omalizumab (anti Ig E), Reslizumab y Mepolizumab (anti IL – 5) y Dupilumab (anti IL – 4 e IL – 13). Otros tratamientos como trasplante de microbiota fecal, cocteles de bacterias protectoras, el uso de pro - y pre - bióticos vienen siendo estudiados como opciones terapéuticas ⁽⁴⁾.

Bibliografía

1. Manea I, Ailenei E, Deleanu D. Overview of Food Allergy diagnosis. Clujul Medical 2016; Vol 89 (1): 5-10.
2. Abrams E et Sicherer S. Diagnosis and managment of food allergy. CMAJ 2016; 188 (15): 1087 -1092.
3. Kivity Sh. Adult – Onset Food Allergy. IMAJ 2012; 14: 70 -73
4. De Martinis M, Sirufo MM, Suppa M, Ginaldi L. New perspectives in Food Allergy. Int J Mol Sci 2020, 21, 1474.
5. Muraro A, Roberts G et al. Food Allergy and anaphylaxis guidelines – EAACI Task forcé. 2014
6. Leung A.S.Y., Wong G.W.K., Tang M.L.K. Food allergy in the developing world. J. Allergy Clin. Immunol. 2018;141:76–78.
7. Hossny E, Ebisawa M et al. Challenges of managing food allergy in the developing world. World Allergy Organization Journal 2019; 12.
8. Alergia Basica, Javier Fernandez. Capitulo IV.8, pag321 – 335
9. Macchia D, Melioli G, et al. Guidelines for the use and interpretation of the diagnosis methods in food allergy. Clin Mol Allergy 2015; 13:27.
10. Popescu F. Cross – reactivity between aeroallergens and food allergens. World J Methodol 2015; 5(2):31 – 50

Anafilaxia vista por el Alergólogo



Dra. Silvia Sánchez-García

1. Introducción

El término “Anafilaxia” fue acuñado por primera vez por Richet y Portier, a principios del siglo XX¹. Su definición es controvertida, y no es infrecuente que varíe en función de los autores. Según la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI), se trata de una reacción sistémica de hipersensibilidad, grave y potencialmente mortal que se caracteriza por su inicio rápido con afectación de la respiración, la vía respiratoria y el sistema circulatorio, y con frecuencia, aunque no siempre, asocia cambios en piel y mucosas⁽²⁾.

2. Epidemiología

Resulta muy difícil establecer cuál es la incidencia y la prevalencia de la Anafilaxia, siendo, en la mayor parte de los estudios, infravalorada debido a las siguientes causas⁽³⁾:

- a) La falta de una definición universal de “anafilaxia”, lo que dificulta los estudios epidemiológicos
- b) La clasificación incompleta, en la que faltan numerosos desencadenantes, por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el sistema de codificación de enfermedades (ICD-9 e ICD-10), que, aunque ha sido parcialmente subsanado en el nuevo ICD-11⁽⁴⁾, dificulta la correcta codificación en la historia clínica electrónica con la subsecuente infravaloración en el análisis epidemiológico.
- c) En numerosos casos la anafilaxia se resuelve rápida y espontáneamente, en ocasiones antes de recibir atención médica.

Como resultado de estas diferencias, los estudios europeos muestran una incidencia de entre 1,5 y 7,9/100.000 habitantes/año, observando además que en los últimos años estas cifras van en aumento⁽⁵⁾. En Estados Unidos, se calcula que hasta el 5% de la población ha padecido anafilaxia⁽⁶⁾. Además, se ha observado un incremento en las últimas décadas en relación con la gravedad, el número de visitas a urgencias, el número de ingresos en las Unidades de Cuidados Intensivos y de necesidad de intubación endotraqueal⁽⁷⁾. Alergológica es un estudio epidemiológico realizado en España en el que se recogió el motivo de consulta, el diagnóstico y los procedimientos terapéuticos realizados en las consultas de alergia. La encuesta realizada en 2015 muestra que el 4,7% de las consultas acudían con una sospecha diagnóstica de anafilaxia, y también observa un aumento de las anafilaxias idiopáticas (1,8%) respecto al mismo trabajo de 2005 (1,4%)⁽⁸⁾.

Analizando por grupos etarios, la incidencia se triplica en niños de 0 a 4 años, siendo especialmente alta en los dos primeros años de vida⁽⁹⁾.

3. Causas

Las causas más frecuentes de Anafilaxia son los alimentos, los medicamentos y las picaduras de insecto, aunque también los factores físicos y el látex son causa de Anafilaxia.

3.1. Alimentos

Es la causa más frecuente en población infantil, siendo la leche, el huevo, los frutos secos, pescados y mariscos los que mayoritariamente se han implicado. En adultos, los alimentos implicados con mayor frecuencia son las frutas, los frutos secos, los pescados y mariscos, en población española⁽⁹⁾.

En población adolescente, la causa más frecuente son los frutos secos. Se ha detectado que el Asma y el diagnóstico de alergia a dos o más alimentos son factores de riesgo para sufrir una anafilaxia⁷. La segunda y tercera décadas de la vida son las que producen más casos de desenlace mortal⁽⁶⁾.

Además, es importante reconocer entidades como por ejemplo el síndrome de gato-cerdo o la Anafilaxia retardada a carne roja, como por ejemplo el síndrome α -Gal⁽¹⁰⁾.

3.2. Medicamentos

Es una causa frecuente en pacientes adultos, siendo más rara en niños, con frecuencia que se incrementa desde la infancia a la adolescencia. Es la causa más frecuente de anafilaxia en pacientes hospitalizados. Los fármacos más habituales causantes de anafilaxia son los antibióticos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)⁽¹¹⁾. Se ha detectado, además, un aumento de los casos con desenlace mortal de anafilaxia producida por medicamentos, con la edad avanzada y la comorbilidad cardiaca como principales factores de riesgo⁽⁶⁾.

Dentro de la anafilaxia por medicamentos es importante destacar el papel de la *anafilaxia perioperatoria*. Son pacientes que requieren una búsqueda exhaustiva del factor desencadenante de la reacción para poder proporcionar de forma segura anestésicos en las siguientes cirugías. Aunque hace unos años la causa más frecuente eran los bloqueantes neuromusculares, actualmente han sido reemplazados por las cefalosporinas. La Clorhexidina y la Teicoplanina también han sido descritos como posibles causantes⁽¹²⁾.

Síndrome de Kounis. - Es un síndrome coronario agudo que produce un espasmo coronario, infarto agudo de miocardio y trombosis que puede ocurrir a causa de gran variedad de desencadenantes, siendo los antibióticos los más frecuentemente implicados. En realidad, puede coexistir con la reacción anafiláctica y su manejo requiere del tratamiento de ambas entidades, tanto de la reacción alérgica como del daño miocárdico⁽¹³⁾.

3.3. Picaduras de insectos

Las picaduras, especialmente de himenópteros, ocupan los primeros puestos como causa de Anafilaxia en prácticamente todas las series estudiadas⁽⁹⁾. Se han identificado dos factores de riesgo de sufrir Anafilaxia tras picadura: la presencia de mastocitosis y la edad mayor de 40 años⁽¹⁴⁾. La mortalidad, además, se ve incrementada en el sexo masculino, antecedentes de cardiopatía y la raza caucásica⁽⁶⁾.

3.4. Factores físicos

La *Anafilaxia inducida por ejercicio físico* es poco frecuente e impredecible. Su frecuencia está en aumento especialmente en los países desarrollados, lo que se atribuye a la popularidad de la práctica de ejercicio físico y deporte. La mayor parte de los casos se han reportado en adolescentes y jóvenes que, además de prurito, urticaria y angioedema pueden presentar dolor de cabeza, cólico abdominal, náuseas, obstrucción de la vía aérea. En ocasiones, puede ser el síntoma de una alergia alimentaria, en la que el ejercicio físico actúa como cofactor, es decir, que la alergia al alimento implicado solo se manifiesta cuando se consume en las 2-3h anteriores o siguientes a la realización de ejercicio físico⁽¹⁵⁾.

Anafilaxia inducida por frío. El diagnóstico se realizará mediante el test de cubito de hielo.

3.5. Látex

3.6. Anafilaxia idiopática

Se denomina así aquella Anafilaxia en la que no se ha identificado el agente causal, y puede ocurrir hasta en el 20% de los casos⁽³⁾.

4. Diagnóstico

El diagnóstico de Anafilaxia es fundamentalmente clínico, y altamente probable cuando se cumplen uno de los siguientes 3 criterios⁽⁹⁾:

1. Inicio agudo (minutos a horas) de un síndrome que afecta a la piel o las mucosas, junto con al menos uno de los siguientes:

- a. Compromiso respiratorio
- b. Descenso de la presión arterial o síntomas asociados de disfunción orgánica

2. Aparición rápida (minutos a algunas horas) de dos o más de los siguientes síntomas tras la exposición a un alérgeno potencial para ese paciente:

- a. Afectación de piel o mucosas
- b. Compromiso respiratorio
- c. Descenso de la presión arterial o síntomas asociados de disfunción orgánica
- d. Síntomas gastrointestinales persistentes

3. Descenso de la presión arterial en minutos o algunas horas tras la exposición a un alérgeno conocido para ese paciente:

- a. Lactantes y niños: presión arterial baja o descenso superior al 30% de la sistólica
- b. Adultos: presión arterial sistólica inferior a 90 mmHg o descenso superior al 30% respecto a la basal

La medición de la Triptasa sérica seriada es la prueba más útil para el diagnóstico. La primera debe realizarse tras la instauración del tratamiento, la segunda 2h después del inicio de la crisis y la tercera a partir de las 24h para conocer el nivel basal del paciente⁽⁹⁾.

Deben de tenerse en cuenta y recoger en la historia clínica, posibles factores agravantes de la reacción anafiláctica, por ejemplo, el consumo de alcohol, el estrés, una infección concomitante, estrés emocional, la menstruación o el consumo de determinados fármacos⁽¹⁾.

5. Diagnóstico diferencial

Las principales entidades con las que se debe establecer el diagnóstico diferencial de Anafilaxia se muestran en la Tabla 1⁽¹⁾.

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de la anafilaxia. Tomado de ref 1.

Distrés respiratorio agudo
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Crisis de asma ▪ Bronquitis ▪ Edema agudo de pulmón ▪ Tromboembolismo pulmonar ▪ Neumotórax a tensión ▪ Aspiración de cuerpo extraño ▪ Desórdenes psiquiátricos
Síndromes que cursan con eritema o rubefacción
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mastocitosis o trastorno clonal de células mastocitarias ▪ Síndrome carcinoide ▪ Feocromocitoma ▪ Intoxicaciones por pescados escombroides ▪ Síndrome del restaurante chino ▪ VIPomas, etc.
Angioedema
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Déficit C1INH hereditario (tipos I, II, III) o adquirido ▪ Angioedema por IECA
Entidades que cursan con hipotensión o síncope
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reacción vasovagal ▪ Crisis de ansiedad ▪ Otros tipos de choque ▪ Accidente cerebrovascular ▪ Síndrome de hiperpermeabilidad capilar generalizada

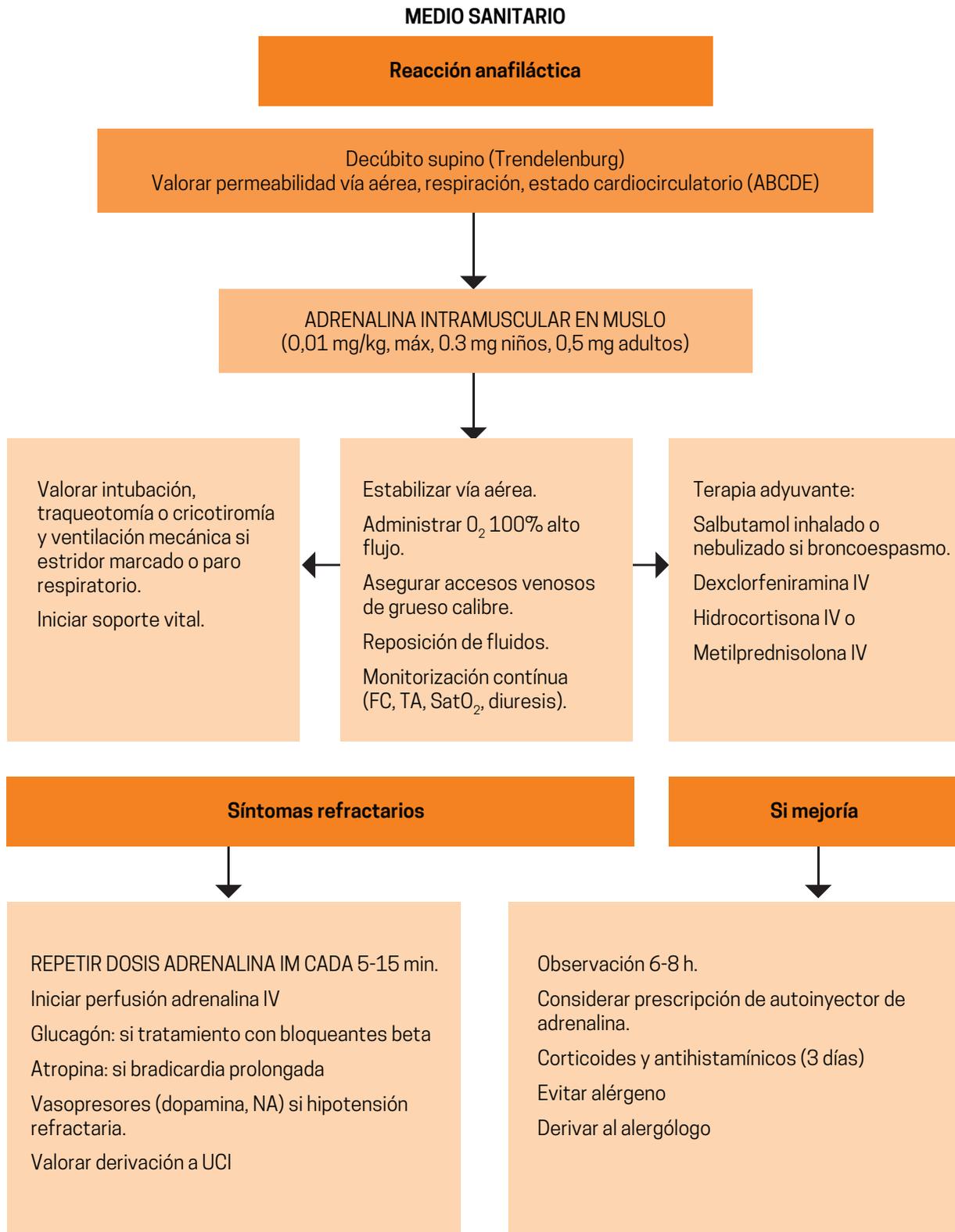
6. Tratamiento

La Anafilaxia es una urgencia médica, por lo que todos los profesionales sanitarios deberían conocer el manejo de urgencia, que comienza con un diagnóstico certero y requiere la instauración de tratamiento inmediato. Además, es de vital importancia reconocer el agente causal para poder prevenir la reexposición y la repetición del episodio¹¹, para lo que debe ser derivado a un especialista en Alergología.

6.1. Tratamiento en el episodio agudo

El algoritmo de actuación ante una anafilaxia se muestra en la Figura 1⁽⁹⁾.

Figura 1. Algoritmo de actuación ante una anafilaxia. Tomado de la Guía GALAXIA 2016.



La Adrenalina es infrautilizada en los Servicios de Urgencias y, en general, como tratamiento de primera línea, a pesar de que el retraso en su administración ha demostrado ser un factor de riesgo para la Anafilaxia mortal⁽⁶⁾.

Debe tenerse en cuenta que hasta en el 20% de los casos se produce una reacción bifásica³, por lo que el paciente debe permanecer en observación entre 12 y 24h especialmente si ha cursado con compromiso hemodinámico.

6.2. Tratamiento a largo plazo

Se ha evidenciado una infraprescripción de los autoinyectores de adrenalina, y generalmente la educación y el entrenamiento de los autoinyectores se limita a iniciativas espontáneas de unos pocos alergólogos y organizaciones de pacientes. Sin embargo, se ha demostrado que un programa educativo estructurado mejora el conocimiento tanto de la forma como del momento de utilización del autoinyector⁽¹⁶⁾.

Los procedimientos de desensibilización a fármacos se utilizan de forma rápida y muy satisfactoria⁽¹⁷⁾.

La inmunoterapia con veneno de himenópteros es el método de tratamiento más efectivo para pacientes que han sufrido una anafilaxia tras su picadura, incluso tras la suspensión del tratamiento. Se consigue mediante mecanismos de tolerancia mediante la producción de anticuerpos IgG/IgG4 bloqueantes que inhiben la IgE uniéndose a receptores de alta (FcεRI) y baja (FcεRII) afinidad de mastocitos, basófilos y células B. La inmunoterapia ha demostrado una gran mejoría en la calidad de vida de estos pacientes¹⁴. En la misma línea, la inmunoterapia con alimentos ha demostrado en las últimas dos décadas ser un tratamiento efectivo para reducir el riesgo de anafilaxia en pacientes alérgicos a alimentos⁽¹⁸⁾.

Como se ha comentado previamente, la correcta clasificación y codificación para la anafilaxia, como ocurre con el nuevo ICD 11, así como la difusión de recomendaciones internacionales en el tratamiento de la anafilaxia o la prevención en comedores y zonas de catering pueden ser medidas que mejoren el manejo de estos pacientes⁽¹⁹⁾.

7. Bibliografía

1. Domínguez Noche C, Vega Castro A, Ramírez Jiménez A, et al. Anafilaxia. En: Tratado de Alergología, Tomo IV. Eds: I Dávila, I Jauregui, JM Olaguibel, JM Zubeldia. Ed. Ergon, 2ªed 2015.
2. Simons FER, Arduzzo LRF, Bilo MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J et al. World Allergy Organization guidelines for the assessment and management of Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:587–593.
3. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, Santos AF, Zolkipli ZQ, Bellou A, Beyer K, Bindslev-Jensen C, Cardona V, Clark AT, Demoly P, Dubois AE, DunnGalvin A, Eigenmann P, Halken S, Harada L, Lack G, Jutel M, Niggemann B, Ruëff F, Timmermans F, Vlieg-Boerstra BJ, Werfel T, Dhami S, Panesar S, Akdis CA, Sheikh A; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014 Aug;69(8):1026-45.
4. Tanno LK, Ganem F, Demoly P, Toscano CM, Bierrenbach AL. Undernotification of anaphylaxis deaths in Brazil due to difficult coding under the ICD-10. *Allergy* 2012;67:783–789.
5. Panesar SS, Javad S, De Silva D, Nwaru BI, Hickstein L, Muraro A et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy* 2013;68:1353–1361.
6. Turner PJ, Jerschow E, Umasunthar T, Lin R, Campbell DE, Boyle RJ. Fatal Anaphylaxis: Mortality Rate and Risk Factors. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Sep-Oct;5(5):1169-1178.
7. Miller RL, Shtessel M, Robinson LB, Banerji A. Advances in drug allergy, urticaria, angioedema, and anaphylaxis in 2018. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Aug;144(2):381-392.
8. Ojeda P, Sastre J, Olaguibel JM, Chivato T; investigators participating in the National Survey of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology Alergológica 2015. Alergológica 2015: A National Survey on Allergic Diseases in the Adult Spanish Population. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018 Jun;28(3):151-164.
9. Cardona V, Cabañes N, Chivato T, et al. Guía de Actuación en Anafilaxia: GALAXIA 2016. Ed. Esmon Publicidad, 2016.
10. Wilson JM, Platts-Mills TAE. α-Gal and other recent findings that have informed our understanding of anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020 Feb;124(2):135-142.
11. Cardinale F, Amato D, Mastrototaro MF, Caffarelli C, Crisafulli G, Franceschini F, Liotti L, Caimmi S, Bottau P, Saretta F, Mori F, Bernardini R. Drug-induced anaphylaxis in children. *Acta Biomed*. 2019 Jan 30;90(3-S):30-35.
12. Misbah SA, Krishna MT. Peri-Operative Anaphylaxis-An Investigational Challenge. *Front Immunol*. 2019 May 29;10:1117.

13. Sciatti E, Vizzardi E, Cani DS, Castiello A, Bonadei I, Savoldi D, Metra M, D'Aloia A. Kounis syndrome, a disease to know: Case report and review of the literature. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2018 Mar 16;88(1):898.
14. Sahiner UM, Durham SR. Hymenoptera Venom Allergy: How Does Venom Immunotherapy Prevent Anaphylaxis From Bee and Wasp Stings? *Front Immunol*. 2019 Aug 21;10:1959.
15. Esenboğa S, Şekerel BE. Exercise-induced anaphylaxis: a case report and review of the literature. *Turk J Pediatr*. 2019;61(3):440-443.
16. Muraro A, Mendoza Hernandez DA. Managing food allergy and anaphylaxis: A new model for an integrated approach. *Allergol Int*. 2020 Jan;69(1):19-27.
17. Khan DA, Banerji A, Bernstein JA, Bilgicer B, Blumenthal K, Castells M, Ein D, Lang DM, Phillips E. Cephalosporin Allergy: Current Understanding and Future Challenges. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Sep-Oct;7(7):2105-2114.
18. Ibáñez MD, Escudero C, Sánchez-García S, Rodríguez del Río P. Comprehensive Review of Current Knowledge on Egg Oral Immunotherapy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25(5):316-28.
19. Tanno LK, Touati N, Allichon S, Martin B, Ebisawa M, Ansotegui I, Sanchez-Borges M, Cardona V, Greenberger PA, Ryan D, Pouessel G, Beaudouin E, Renaudin JM, Thien F, Chang YS, Pawankar R, Gomez M, Jares E, Staffeld PL, Agache I, Muraro A, Mahr TA, Sublett J, Casale T, Lang D, Demoly P. A Proposal from the Montpellier World Health Organization Collaborating Centre for Better Management and Prevention of Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Oct 13:S2213-2198(20)31112-0.

Anafilaxia vista por el Emergenciólogo

Dr. Pedro Manuel Felipe Rivera

En muchos países las salas de emergencias (**SE**) son consideradas como la puerta de entrada o el “rostro principal” de los centros de salud, un verdadero frente de guerra, donde se necesita personal altamente entrenado en todas las situaciones que pudiesen presentarse. En este capítulo trataremos de ilustrar una de las patologías que de no sospecharse o diagnosticarse a tiempo puede resultar en un desenlace fatal para los pacientes que la padecen. Es necesario que todo el personal de salud en SE tenga los conocimientos necesarios para ofrecer el mejor tratamiento posible a los pacientes; es importante además que las personas no entrenadas **identifiquen** a la brevedad los síntomas, brindar los primeros auxilios y activar los sistemas de socorro (de acuerdo con cada país) en procura de preservar la vida de la persona afectada.

Aunque no existe un consenso mundial, se puede definir **la Anafilaxia** como el conjunto de signos y síntomas de una reacción alérgica sistémica severa, siendo esta la presentación clínica más grave de las reacciones alérgicas agudas ^(1, 2,3), resultando potencialmente mortal y caracterizada por un inicio brusco y afectación multiorgánica (problemas circulatorios o de las vías respiratorias) ^(4,5).

Otras causas relacionadas con reacciones de hipersensibilidad y que es motivo de llegada a SE son las alergias (mediadas por mastocitos), las cuales a su vez pueden presentarse como: **prurito o urticaria** cuyo desencadenante es la ingesta de alimentos, medicamentos, picadura de himenópteros (abejas, hormigas, avispas etc); el angioedema el cual básicamente se debe principalmente al uso de medicamentos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS), alimentos u ejercicio físico y su presentación es el de edema en la cara, lengua o compromiso de la vía aérea ^(1,5,23).

Epidemiología

Actualmente es difícil saber con exactitud la cantidad de personas que padecen de anafilaxia, en parte debido a no identificación oportuna de la patología en sí misma por falta de laboratorios especializados y de la misma manera al subregistro que se evidencia en todos los países del mundo ⁽⁶⁾. En Estados Unidos aproximadamente 100,00 emergencias relacionadas con anafilaxis, de las cuales 60,000 son eventos nuevos y aproximadamente 1,000-1,500 son fatales ^(4, 7).

Otras publicaciones a nivel mundial sitúan la anafilaxis entre 50-112 episodios por 100,000 personas por año ⁸. Aunque la anafilaxia tiene una tendencia en crecimiento de las hospitalizaciones, gracias a las bases de datos mundiales que notifican estos eventos, resulta importante resaltar que la mortalidad sigue siendo baja con una estimación de 0.05-0.51 por millón de personas por año para los medicamentos, 0.03-0.32 para los alimentos y 0.09-0.13 para la anafilaxis inducida por veneno (picaduras, mordidas), sin evidencia en la mayoría de las regiones de un cambio en la incidencia de anafilaxis fatal ⁽⁹⁾.

La recurrencia de los eventos relacionados con anafilaxis resulta especialmente fatal para el paciente, en el Reino Unido en el 69% de los casos se conocía alergia a alimentos antes de desencadenarse la muerte y en 20% presentaba su primera reacción ⁽¹⁰⁾.

En la mayoría de los países de América Latina no se cuenta con registros fehacientes de la incidencia real, ya que en estos no es una enfermedad de notificación obligatoria, como por ejemplo Colombia ⁶ y República Dominicana.

Fisiopatología

Básicamente el desarrollo clásico de una anafilaxia se debe al desarrollo de hipersensibilidad de los individuos que puede iniciar desde un simple prurito u habón, o desencadenar un deterioro multiorgánico con posterior desenlace fatal para el individuo. De Acuerdo con Gell y Coombs^(4,11,12) existen 4 tipos de reacciones de hipersensibilidad que desarrollan los individuos al exponerse al alérgeno. Ver Tabla 1.

Tabla 1. Clasificación de las reacciones de hipersensibilidad

Clasificación de hipersensibilidad	Efecto	Ejemplos
Tipo I: Hipersensibilidad inmediata (IgE)	La unión de antígenos a IgE en la superficie de los mastocitos y basófilos conduce a la rápida degranulación de los mediadores. En personas sensibilizadas la reacción se desarrolla en minutos	Asma alérgica, angiodema, urticaria, anafilaxis
Tipo II: reacción de anticuerpos citotóxicos	La unión de anticuerpos (IgM e IgG) de los antígenos unidos a la membrana va a conducir a la citotoxicidad y lisis celular a través de la cascada del complemento o el sistema de células monoclonares (eosinófilos, macrófagos neutrófilos.)	Se observa esencialmente en la incompatibilidad Rh y la reacción a la transfusión, citopenias inmunes, enfermedad de Graves, urticaria idiopática crónica
Tipo III	La unión del anticuerpo IgM, IgG a los antígenos forma complejos inmunes solubles causando el fenómeno de Arthus (depósitos de complejos en las paredes de los vasos sanguíneos), provocando inflamación y lesión tisular	Se observa en Lupus eritematoso sistémico, enfermedad del suero (luego de administración de globulina antitimoctica).
Tipo IV: Hipersensibilidad retardada por células	Los linfocitos ya sensibilizados (células Th1) van a reconocer los antígenos, a su vez reclutan linfocitos y células monoclonares adicionales en el lugar e inician la reacción inflamatoria. No hay anticuerpos involucrados	Se observa en el eritema multiforme, dermatitis por contacto, síndrome de Stevens-Jhonson y necrólisis epidérmica tóxica, Diabetes tipo I, dermatitis por contacto, asma persistente, rinitis alérgica, enfermedad de Behcet.

*Tabla adaptada de bibliografía 4, 11,12

La reacción anafiláctica se inicia por degranulación de los mastocitos y los basófilos (esta liberación es mediada por la IgE o no) y se debe primordialmente a la unión que se da entre el alérgeno a los anticuerpos específicos. Este evento hace que se activen las proteasas de la membrana celular, aumentando los niveles de adenosin monofosfato (AMPc) y calcio intracelular provocando de esta manera la liberación de los mediadores alérgicos, siendo la histamina el más importante, los leucotrienos y prostaglandinas son los sintetizados de novo^(6,11).

Causas o desencadenantes

Cualquier agente o sustancia puede desencadenar la anafilaxia. Las tres principales causas de Anafilaxia y pueden ser mortales son: medicamentos, picaduras de insectos (himenópteros) y alimentos. Cerca de la tercera parte de las fatalidades por alimentos ocurren en la casa del paciente, mientras que el 20% suceden en restaurantes⁽¹¹⁾. Otros desencadenantes incluyen el frío, el látex y el ejercicio.

Los alimentos son los principales desencadenantes de anafilaxia en los niños y adolescentes, mientras que en adultos son los medicamentos y los venenos de insectos. Los casos que posterior a un estudio alergológico completo no logran identificar la causa y no hay ningún otro factor, se catalogan como idiopáticos^(12,13).

Los alimentos que se han asociado al desarrollo de anafilaxia son: la leche, frutos, mariscos, frutos secos, pescados, huevos, trigo, soya ^(8,14).

Entre los fármacos que pueden desencadenar anafilaxia destacan: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS), betabloqueadores, vacunas, antibióticos, anestésicos (lidocaína, benzocaína, opiáceos etc), medios de contraste para estudios intervencionistas, antiinflamatorios no esteroideos (AINES) ^(4,8,11).

Manifestaciones clínicas

En este punto todo personal de salud que labore en SE debe detenerse y realizar un análisis sistemático de las manifestaciones clínicas, es decir, no menospreciar la sintomatología del paciente por pequeña que esta sea. El paciente luego de la exposición al alérgeno puede desarrollar un cuadro de prurito leve hasta una reacción anafiláctica que conlleve a comprometer las vías aéreas y colapso circulatorio, como es el caso del edema de glotis que puede ameritar en última instancia intubación orotraqueal con posterior asistencia de ventilación mecánica asistida y llevado a sala de cuidados intensivos.

Es importante entender que las reacciones anafilácticas pueden desarrollarse de manera inmediata, tardar 30-60 minutos o puede manifestarse hasta en 24-32 horas ^(4,5). No existen síntomas de forma universal ⁽¹¹⁾. Se determinó que hasta 80% de los casos que llegan a SE no se diagnosticaron correctamente por simular la descompensación de otras enfermedades como el Asma y Urticaria¹⁵.

La duración y gravedad de los síntomas dependerá en gran medida de los órganos afectados; los órganos más comúnmente afectados son los ricos en mastocitos: sistemas cutáneos, respiratorio superior e inferior, cardiovascular, neurológico y gastrointestinal ⁽¹⁶⁾.

El especialista en emergencias debe tener extremo cuidado al momento de la evaluación, descartando en todo momento otras patologías mortales por igual y que pueden pasar desapercibidas. Debido a la no existencia de sintomatología universal, dividiremos las manifestaciones clínicas más importantes de acuerdo con su presentación por órganos y sistemas y detallados a continuación^(4, 5, 11, 17, 18,19).

1. **Manifestaciones cutáneas:** la piel se ve afectada en la mayoría de los casos (88-90%), se manifiesta tempranamente en cualquier lugar del tejido tegumentario con sensación de calor, parestesia, hormigueo, edema periorbitario, inflamación y lagrimeo conjuntival, angioedema. El prurito y la urticaria progresiva son las primeras manifestaciones y puede iniciar en el sitio de exposición. Estas manifestaciones se pueden acompañar o no de diaforesis, escalofríos.
2. **Manifestaciones digestivas:** náuseas, vómitos, disfagia, pirosis, cólicos abdominales intensos, evacuaciones diarreicas, tenesmo.
3. **Manifestaciones cardiovasculares:** taquiarritmias o bradiarritmias, dolor torácico (predominante opresivo u discomfort torácico), colapso, síncope, mareo, arritmias cardíacas, mala perfusión periférica e hipotensión, congestión visceral con una aparente pérdida de volumen sanguíneo intravascular. El electrocardiograma puede o no presentar alteraciones, y cuando las presenta se puede asociar a un infarto u arritmias, disminución del volumen plasmático. En ocasiones puede evidenciarse necrosis cardíacas o miocarditis. Puede aparecer el síndrome de Kounis y es cuando junto a la reacción anafiláctica se presenta un síndrome coronario agudo con dolor torácico típico y puede desencadenar un infarto agudo al miocardio, debido esencialmente a vasoespasmo de la arteria coronaria como consecuencia final del aumento de los marcadores inflamatorios (histamina, leucotrienos, factor activador plaquetario).
4. **Manifestaciones respiratorias:** obstrucción de las vías aéreas superiores o inferiores, rinorrea, congestión nasal, afonía, ronquera, dificultad respiratoria, opresión torácica, edema laríngeo que se acompaña de estridor, cierre faríngeo, sibilancias, de-saturación, cianosis, parada respiratoria.

5. **Manifestaciones neurológicas:** cefalea intensa, hipotonía, confusión, crisis convulsivas, ansiedad, decaimiento, mareo, síncope, sensación de muerte inminente.

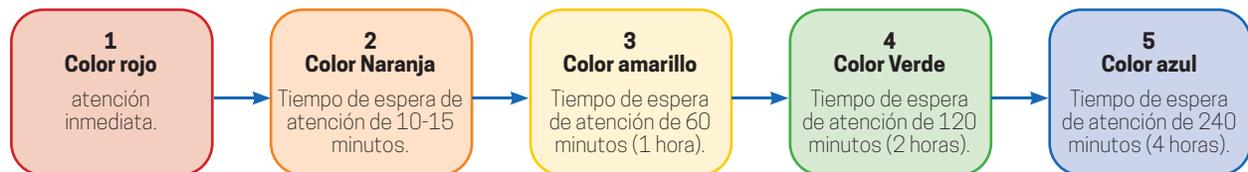
Actuación del personal de salud en sala de emergencias (SE)

Como ya se mencionó al inicio de este capítulo, todo el personal de salud de SE debe estar altamente entrenado en la recepción del paciente (personal médico, paramédico, enfermeras, personal de apoyo). Toda persona relacionada a este importante departamento puede brindar ayuda necesaria, incluso solo sea para activar el código rojo (utilizado para alertar de la gravedad de la situación del paciente) para que una persona reciba la ayuda inmediatamente.

Es aquí donde un correcto **Triaje Hospitalario toma su real y verdadera importancia**. Es conocido por todos que las SE a nivel global en la mayoría de los casos siempre están congestionadas, aún más en los países en vías de desarrollo donde un número importante de emergencias son recibidas y se mezclan con los pacientes que no ameritan el servicio de urgencia, dificultando aún más el abordaje a tiempo del paciente que necesite la atención inmediata. Es imperativo que el personal que realice una clasificación o “Triaje”. Son 5 prioridades a tomar en cuenta: identificar los pacientes en riesgo, determinar sitio adecuado para la asistencia, reevaluación periódica del paciente, brindar fluidez de información a pacientes y familiares, obtener datos para conocer la casuística en la SE y mejorar los servicios de gestión^(20, 21).

Existen hoy día varias clasificaciones de Triaje, el de Manchester, el cual se clasifica en escala de colores 5 renglones de escala de prioridad de atención (nivel de emergencia)⁽²²⁾. (Figura 1).

Figura 1. Triaje Manchester



(adaptada bibliografía 1,24)

Los tiempos de espera pueden variar de acuerdo con el aumento de la demanda de los servicios⁽²²⁾, triaje no es un lugar, es un proceso que se debe cumplir de la manera más exacta posible, un adecuado triaje permitirá evaluar un paciente en un tiempo determinado, sin olvidar el siguiente paciente a clasificar. Los tiempos de espera pueden variar de acuerdo con el aumento de la demanda de los servicios⁽²²⁾.

Diagnóstico

Un diagnóstico adecuado a tiempo va de la de mano con la adecuada elaboración de la historia clínica y el examen físico minucioso orientado a la emergencia; se debe indagar siempre a qué alérgeno se expuso el paciente posteriormente^(2,23). El especialista en emergencias no debe olvidar nunca que el tiempo es su “peor enemigo”; una dilatación en un diagnóstico o manejo oportuno puede desencadenar un resultado no esperado.

Básicamente el diagnóstico de anafilaxis en SE es meramente clínico y para ello se toman los criterios modificados de la organización mundial de alergias, la anafilaxis es altamente probable cuando se cumplen uno de los siguientes escenarios^(1, 24).

1. Inicio agudo de una enfermedad (minutos-horas) con afectación simultánea de la piel, el tejido mucoso o ambos (p. Ej., Urticaria generalizada, prurito o enrojecimiento, hinchazón de labios-lengua-úvula) o al menos uno de los siguientes:
 - a) Compromiso respiratorio (p. Ej., Disnea, sibilancias-broncoespasmo, estridor, reducción del flujo máximo de expiración, hipoxemia).
 - b) Presión arterial reducida o síntomas asociados de disfunción de órganos (p. Ej., Hipotonía (colapso), síncope, incontinencia).
 - c) Síntomas gastrointestinales graves (p. Ej., Calambres abdominales intensos, vómitos repetidos), especialmente después de la exposición a alérgenos no alimentarios.
2. Inicio agudo de hipotensión*, broncoespasmo o afectación laríngea (estridor, odinofagia, disfonía) luego de la exposición al alérgeno** conocido o altamente probable para ese paciente (de minutos a horas), incluso en ausencia de afectación cutánea típica.

* Hipotensión definida como una disminución de la TA sistólica de 30% del valor normal del paciente, lactantes menores de 10 años: presión arterial sistólica inferior a (70 mmHg (2 x edad en años)). Mayores de 10 años y adultos: PA sistólica inferior a <90 mmHg. **Puede ser desencadenado por mediación de la IgE u otros por activación directa de los mastocitos.

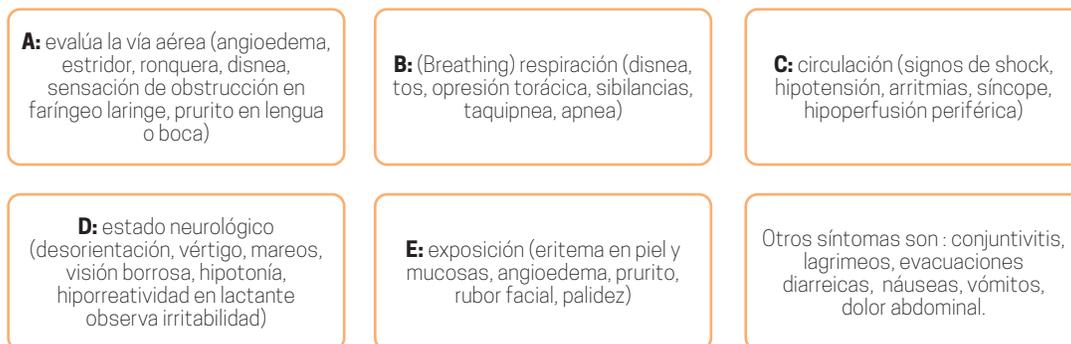
Las pruebas diagnósticas en las salas de emergencia no son utilizadas debido al tiempo de espera. Los estudios de las pruebas básicas buscan detectar otra patología subyacente, por lo que en este caso las pruebas a realizar serían: hemograma, glucosa, tiempos de coagulación en caso de sangrados, (TP, INR, TPT), examen general de orina, enzimas cardíacas, gases arteriales (de existir disnea o sospecha de desequilibrio ácido base), electrolitos (sodio, potasio), pruebas de función renal (urea, creatinina). Dentro de los estudios de gabinete el electrocardiograma, radiografía de tórax y rara vez tomografías^(1,4,5).

Manejo y tratamiento

Una vez identificada la anafilaxia el siguiente paso es determinar la gravedad de la situación (todo esto se realiza de manera simultánea), la misma estará dada por el tipo de exposición (antígeno), los órganos afectados o reacciones tardías. Se debe tener especial cuidado en los casos donde hay compromiso neurológico, hipóxico e hipotensión^(11,23,25). La atención del manejo del paciente con anafilaxia se centra en mantener vía aérea permeable, expandir el volumen intravascular y administración temprana de adrenalina^(1,4,16,23). Ver tabla 1.

El sistema de la European Resuscitation Council, recomienda evaluar la rapidez con la que la reacción anafiláctica avanza, por lo que recomienda el ABCDE⁽²⁶⁾, ver figura 2:

Figura 2. ABCDE de la anafilaxia⁽²⁶⁾.



*Nota: se debe retirar inmediatamente el alérgeno al que está expuesto el paciente.

El tratamiento farmacológico no debe retrasarse, orientado a evitar complicaciones severas.

Medidas a tomar a la llegada del paciente a urgencias, todas se realizan de manera simultánea^(4,5,6,11,23,27).

1. Retirar el agente desencadenante. Tomar niveles tensionales
2. Establecer acceso venoso (intraóseo de ser necesario) que permita el flujo de grandes cantidades de líquidos; es importante administrar los fluidos necesarios debido al aumento de la permeabilidad capilar lo cual conlleva a extravasación de plasma al intersticio y posterior hipotensión y shock.
3. Mantener vía aérea permeable, eleve el mentón, saturación de oxígeno $\geq 95\%$, por punta nasal a 3 l/m, mascarilla de reservorio a o mascarilla Venturi a alto flujo 10-15 l/m para evitar el colapso de las vías aéreas: Monitorizar al paciente y evaluar su estado mental. Estar listo para la intubación endotraqueal con o sin intubación de secuencia rápida o de ser necesario vía aérea quirúrgica (cricotomía). Estar preparado para parada cardio-respiratoria y aplicar protocolo de RCP avanzado según las guías y protocolos establecidos en el centro de salud.
4. Tomar analíticas básicas (ir a acápite de diagnóstico).
5. Terapia farmacológica. Ver tabla 2

Tabla 2. Terapia farmacológica

Medicamento	Dosis y vía de administración	Consideraciones
Epinefrina 1:100 (1 mg/ml)	Adultos 0.3-0.5 mg IM, niños 0.01 mg/kg IM (0.3 mg).	Inmediatamente y luego cada 5-15 minutos o titulado según los efectos. Monitorizar
Infusión de Epinefrina	0,5-1 mg/kg/h (30-100 ml/h en adultos) EV. Dosis máxima 6 mg/kg/h.	Cuando hay hipotensión y no haya respuesta a terapia hídrica, monitorización continua. Suspender si presenta taquicardia importante, palidez, temblor o presión arterial elevada
Solución salina 0.9%	Adultos 1-2 L EV/IO 125 ml/h (normotensos), hipotensos 1-2 litros la primer hora, niños de 20 ml/kg en primera hora.	Vigilar datos de sobrecarga. Frecuencia cardíaca.
Difenhidramina	Adultos 50 mg hasta 400mg /24 IV/IO, niños 1 mg/kg/h hasta 300 mg/24 H.	Medicamento de segunda línea, dosis orales en casos leves.
Ranitidina	Adultos 50 mg IV-150mg vía oral. Niños 1mg/kg IV/VO.	Medicamento de segunda línea, dosis orales en casos leves.
Glucagón	Adultos: inicialmente 3-5 mg en bolo IV lento. Infusión IV de 0.05 a 0.1 mg/kg/hora para mantener efectos inotrópicos y cronotrópicos Niños: 20-30 μ g/kg. No exceda 1 mg	En caso de ingesta betabloqueadores, proteger vía aérea por presencia de náuseas y vómitos
Prednisona	0.5 mg/kg VO	Utilizar en menor tiempo
Dopamina	0.5-25 μ g/kg/min	En caso de hipotensión refractaria
Norepinefrina	0.01-0.5 μ g/kg/min diluido	En caso de hipotensión refractaria
Albuterol	2.5 mg diluido en 3ml salino 0.9%. Inhalado adultos/ niños	Betagonista en aerosol

Tabla 2 adaptada bibliografía 4, 5, 6, 11, 23, 27

Resumen

Los pacientes que presentaron una reacción anafiláctica y mejoren, permanecerán de 6-8 horas en observación posterior a la resolución de la reacción^(11,23); al momento del alta advertir al paciente sobre otra posible reacción tardía, por lo que el paciente debe estar atento las siguientes 24 horas⁽²³⁾. De no solucionarse la anafilaxia el paciente será ingresado y llevado a la Unidad de cuidados intensivos. Resulta necesario continuar con las medidas de educación dirigidas a la población en general, sobre todo a las personas que ya han tenido un primer episodio de anafilaxia y dirigido al autocuidado y autotratar en el lugar donde se presente el evento como primera línea de primeros auxilios⁽²³⁾ (los pacientes diagnosticados tienen prescritos inyectores de epinefrina). Una vez conocida la causa de anafilaxia la persona debe contar con un plan de emergencias (activar sistema de socorro) y sobre todo informar a los parientes y amigos cercanos su condición y evitar complicaciones que no se puedan solucionar. Todo centro de salud debe tener un protocolo escrito, aprobado y disponible en el servicio de urgencia⁽⁶⁾, además de realizar talleres de constante entrenamiento y actualización sobre la anafilaxia.

Bibliografía

1. Guía de anafilaxia de la Organización Mundial de Alergias 2020 Victoria Cardona, Ignacio J. Ansoategui, Motohiro Ebisawa, Bernard Y. Tanga, Paul J. Turner, Gusano Margitta. Mostrar todos los autores Acceso Abierto Publicado: 30 de octubre de 2020 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100472>
2. Simons FER, Arduzzo LRF, Bilò MB, et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2011; 4:13–37.
3. Moore LE, Kemp SF, Kemp AM. Recognition, Treatment, and Prevention of Anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin NA* (Internet). Elsevier Inc; 2015 35 (2):368-74. Available from <http://dx.doi.org/10.1016/j.ac.2015.01.006>.
4. Marx, Jhon A. Rosen'S Emergency Medicine, Concepts and Clinical Practice 8th Edition, 2014. Cap.119 pag.1,543-1,557.
5. Murillo, Luis M. Medicina de Urgencias y Emergencias. 6^a Edición Cap.149 pag 794-800, 2018 Elsevier.
6. Galindo A., Lady Carolina. Anafilaxia desde la medicina de emergencias. *Urgentia. Revista Internacional de Medicina de Emergencias. Urgentia, R. Int. Med Emergencias*, 2 (1): 15-19, enero-marzo de 2016. www.urgentiajournal.com
7. Golden, DB: ¿Qué es la anafilaxia?. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 7:331-336-2007 PIMD.17620825
8. Tejedor Alonso MA, Moro Moro M, Múgica García MV. Epidemiology of anaphylaxis. *Clin Exp Allergy.* 2015;45:1027–39.
9. Ansoategui IJ, Sánchez-Borges M., Cardona V. Tendencias actuales en la prevalencia y mortalidad de la anafilaxia. *Curr Treat Opciones de alergia.* 2016; 3 : 205-211.
10. Turner PJ, Gowland MH, Sharma V, Lerodiakonou D, Harper N, Garcez T et al. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: An analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992-2012. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135: 956-963.
11. Sienra-Monge JLL, Navarrete-Rodríguez EM, Chávez-Flores U, et al. Anafilaxia en niños y adultos: prevención, diagnóstico y tratamiento. *Rev CONAMED.* 2019;24(3):107-164.
12. Dispenza MC. Classification of hypersensitivity reactions. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(6):470-473. [Medline]
13. Pattanaik D, Lieberman P, Lieberman J, Pongdee T, Tran Keene. The changing face of anaphylaxis in adults and adolescents. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018. doi: 10.1016/j.anai.2018.07.017.
14. Kemp SF, Lockey RF. Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms *J Allergy Clin Immunol.* 2002;14-6
15. Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140: 321-333
16. El diagnóstico y el tratamiento de la anafilaxia: un parámetro de práctica actualizado. *J Allergy Clin Immunol.* 115 (Supl. 2) : S483 - S523 2005 15753926.
17. Rico-Cepeda P, Palencia-Herrejón E, Rodríguez Aguirregabiria MM. Síndrome de Kounis. *Med. Intensiva* [Internet]. [consultado: 01/11/2018]. 2012; 36 (5): 358-64. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S021056912012000500008&ln=s
18. Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, Thong BY, Worm M, Tanno LK et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *WAO J.* 2015; 8: 32.
19. Grabenhenrich LB, Dölle S, Moneret-Vautrin A, Köhli A, Lange L, Spindler T, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137: 1128-37.e1
20. Míguez Navarro M.C, Guerrero Márquez G, Cerro Ignacio MC. Manual de Clasificación y Triage del paciente pediátrico en Urgencias. 2014, Ergon.

21. Pavlicich V, Rivas Clemente F y col. Manual de Recepción, Acogida y Clasificación (RAC). 2011, Organización Panamericana de la Salud.
22. Rino P et al, Triage Hospitalario, la clasificación de la atención según el nivel de urgencia, en los servicios de urgencia. https://www.medicinainfantil.org.ar/images/stories/volumen/2020/xxvii_2_162.pdf
23. Cardona V, Cabañes N, Chivato T, De la Hoz B, Fernández M, Gangoiti I et al. Guía de Actuación en Anafilaxia: Galaxia 2016 [Internet]. España: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. 2016 [actualizado: 28/11/2016; consultado: 21/08/2018]. Disponible en: <https://www.seaic.org/profesionales/galaxia>
24. Turner PJ, Worm M, Ansotegui IJ, et al. Time to revisit the definition and clinical criteria for anaphylaxis? *World Allergy Organ J.* 2019;12:100066.
25. Brown SG, Kemp SF, Lieberman PL. Anaphylaxis. En: Adkinson NF Jr, Brochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske Jr RF et al., eds. *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. 8th ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier. 2013: 1237-1255.
26. Monsieurs KG, Nolan JP, Bossaert LL, Greif R, Maconochie IK, Nikolaou NI et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 1 to 11. Executive summary. *Resuscitation.* 2015; 95: 1-311. Disponible en: <https://cprguidelines.eu/>.
27. Campbell RL, Li JTCC, Nicklas RA, Sadosty AT. Emergency department diagnosis and treatment of anaphylaxis: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014; 113:599-608.

Dermatitis atópica vista por el Alergólogo

Dr. José Alberto Torres Hernández

Introducción

La dermatitis atópica (DA), también conocida como eczema atópico, es una enfermedad común, crónica e inflamatoria de la piel, con intermitencia de períodos de brotes agudos con otros de remisión, la cual ha incrementado su incidencia durante las últimas décadas, especialmente en los países desarrollados⁽¹⁾.

Es la enfermedad más común de la piel en niños, afectando aproximadamente entre el 15 al 20% de los mismos y de un 1 a un 3% de los adultos. A menudo el término “eczema” es utilizado como sinónimo de dicha condición, sin embargo, el uso no necesariamente implica su uso estricto para la condición de atopia, ya que, se refiere en forma general a distintas condiciones que causan inflamación de la piel⁽¹⁾.

La DA ha venido a convertirse en un grave problema de salud global causando un alto costo en su cuidado y asociado a una alta morbilidad con serio impacto en la calidad de vida, una alta carga para los Sistema de salud, comparable a otras condiciones crónicas como la Epilepsia, la Diabetes mellitus y la Fibrosis quística.² Las implicaciones psicosociales y financieras de la DA afecta a los pacientes, sus familias, los proveedores de salud y la sociedad en general⁽³⁾.

Etiopatogenia y fisiopatología

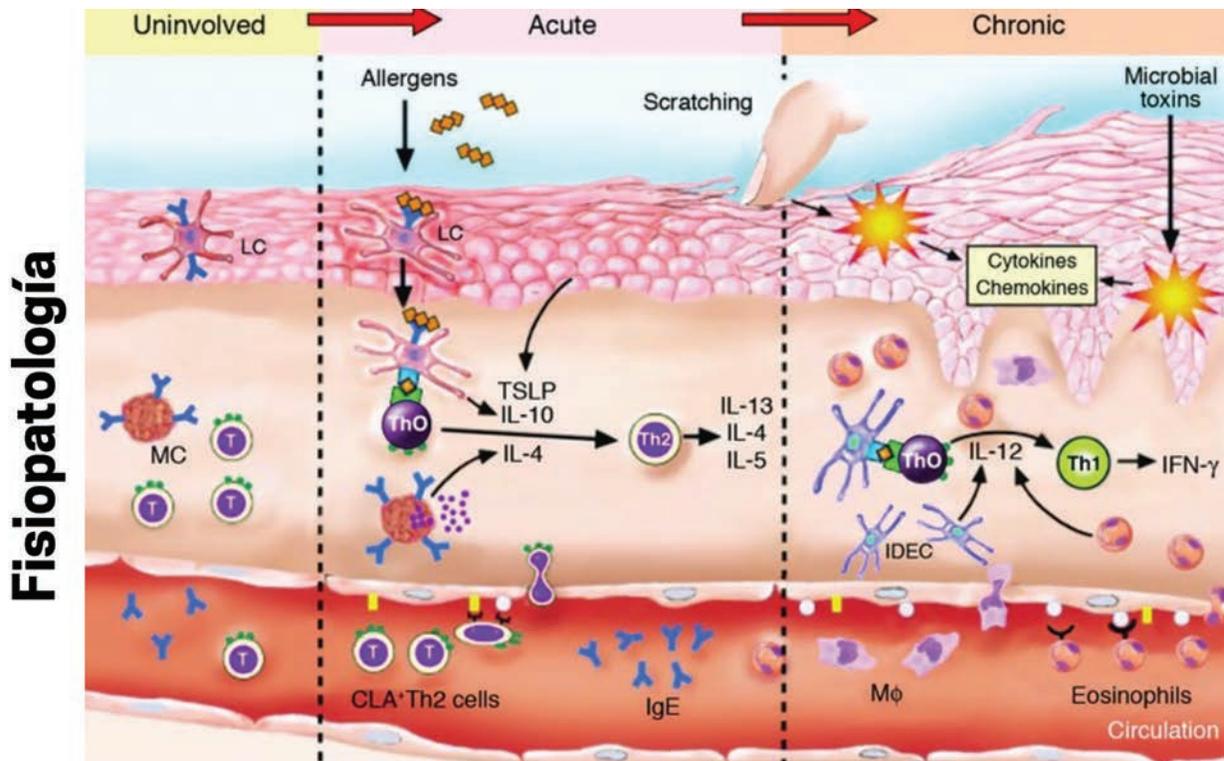
La fisiopatología de la DA es compleja, combinando la disfunción de la barrera cutánea, la desregulación del sistema inmune cutáneo y sistémico, la disbiosis del microbioma bacteriano cutáneo y algunos factores genéticos⁽⁴⁾.

Existen 2 grandes factores de riesgo para el desarrollo de la Dermatitis atópica:

1) Defecto genético del gen *FLG* (propio de la Filagrina). Las mutaciones del gen *FLG* son comunes entre las personas de raza caucásica, donde aproximadamente un 10% de los individuos descendientes de europeos son heterocigotos que portan la mutación resultando en un 50% de la disminución de la expresión de dicha proteína. Cuando las mutaciones de la filagrina están presentes la enfermedad debuta a muy temprana edad, siendo más severa y persistente, indicando además una mayor propensión a desarrollar asma bronquial.⁴

2) Historia familia de enfermedad atópica. Esta está correlacionada con la génesis de la DA hasta en un 70%. El riesgo de que un individuo desarrolle DA se incrementa 1 a 2 veces o hasta 3 a 5 veces (según tenga 1 o 2 de sus padres con antecedente de atopia, siendo la vía materna aún con mayor valor predictivo para sufrir la enfermedad⁽⁴⁾.

De igual manera, en estudios genéticos para DA se ha comprobado que entre gemelos homocigotos hay una mayor probabilidad (80%) de padecer DA frente a un 20% en gemelos heterocigotos o mellizos fraternos. Estudios del genoma humano señalan que múltiples cromosomas están implicados, siendo la región de mayor conexión la encontrada en el brazo largo del cromosoma 21 (1q21)⁽⁴⁾.



Akdis C. A. et al. *Diagnosis and treatment of Atopic Dermatitis in children and adults* EAACI/AAAAI/PRACTALL Consensus report. *Allergy* 2006; 61: 969-987

Marcha atópica

La llamada “Marcha atópica” describe la tendencia de la Dermatitis atópica a preceder el desarrollo de otras condiciones alérgicas como: alergias alimentarias, asma y la rinitis alérgica de forma secuencial en el tiempo. Múltiples estudios longitudinales proveen evidencia que soportan la marcha atópica entre la DA y su interrelación con las subsecuentes manifestaciones alérgicas. Los pacientes con DA, rinitis alérgica y asma bronquial son considerados que tienen la llamada “Triada atópica”. Aproximadamente un tercio de los pacientes con DA desarrollan asma, mientras que dos tercios desarrollarán rinitis alérgica. A pesar de que no existen datos recientes sobre la proporción de pacientes con DA que desarrolla alergias alimentarias, si es bien conocido que ambas condiciones se co-asocian⁽⁴⁾.

Desencadenantes de la dermatitis atópica

Los agentes desencadenantes de las exacerbaciones de la DA son cruciales en el contexto del desarrollo y evolución de la enfermedad. La evitación de éstos es el mecanismo más importante para el control de la enfermedad. Los cuadros agudos de DA pueden ser desencadenados desde cuadros virales o bacterianos, la exposición a alérgenos alimentarios cuyas proteínas son capaces de aerosolizarse y ponerse en contacto con la piel del paciente afectado, el uso de cosméticos, fragancias, cambios bruscos en el clima, ingesta de alimentos artificiales muy concentrados o repletos de conservantes y/o colorantes. Los alérgenos alimentarios pueden contribuir en un 40% las exacerbaciones de esta enfermedad. Del mismo modo, las temperaturas extremas en el agua a la hora del baño son pobremente toleradas por los pacientes con DA, que puede conllevar a reseque- dad de la piel iniciando el ciclo crónico del prurito⁽⁴⁾.

Papel de los alérgenos

La exposición a aeroalérgenos ambientales como: ácaros del polvo, hongos de la humedad, pólenes diversos, epitelio de mascotas y de agentes irritantes como el humo de tabaco, y su penetración por vía inhalada o en algunos casos vía transdérmica pueden exacerbar los síntomas de la DA⁽⁵⁾.

Esto se ha comprobado mediante provocaciones bronquiales específicas con ácaros y mediante provocaciones inhaladas con ovoalbúmina, demostrando que se incrementa el número de células en el lavado bronquio-alveolar respecto a los controles, fundamentalmente a expensas de eosinófilos⁽⁵⁾.

Los alimentos mayoritariamente responsables de la sensibilización son: el cacahuete, la leche de vaca y el huevo, y parece que la sensibilización a este último podría considerarse un marcador de atopia en la DA⁽⁶⁾.

En el caso de que haya podido detectarse una sensibilización específica a un determinado alimento (mediante prueba epicutánea por punción “prick test”, IgE específica y/o prueba de provocación oral), la ingestión de dicho alimento puede desencadenar un brote eccematoso o exacerbar una DA ya existente. La ingestión de ese alimento puede ocasionar, también, reacciones gastrointestinales y/o respiratorias⁽⁶⁾.

En el caso de agentes irritantes como el humo del tabaco se ha comprobado que los niños que crecen expuestos en ambientes con humo de tabaco presentan eosinofilia, un incremento de los niveles de IgE sérica y de IL-4; y el ser fumador pasivo durante o después del embarazo constituye un factor de riesgo para el desarrollo posterior de enfermedades atópicas.

Manifestaciones clínicas

La Dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria, crónica, con períodos activos y de remisión. Como resultado de esto, la enfermedad puede presentarse en 3 diferentes fases clínicas⁽⁴⁾.

- 1) **Fase aguda:** aparición de áreas eritematosas, a veces lesiones exudativas y/o vesiculosas, sobre infectadas⁽¹⁾.
- 2) **Fase sub-aguda:** resequedad generalizada de la piel, aparición de lesiones costrosas⁽¹⁾.
- 3) **Fase crónica:** resequedad y engrosamiento intenso de la piel, placas liquenificadas, cicatrices crónicas por rascado⁽¹⁾.

La afectación principal de las lesiones es sobre todo en áreas de flexión de extremidades, pero igualmente superficies extensoras, cara (respetando el triángulo nasogeniano) mejillas, retroauriculares y párpados, cuello (anterior y posterior), pliegue interglúteos, manos y pies⁽¹⁾.

La presentación clínica de la enfermedad puede variar según el momento del debut de los síntomas.

- 1) **“Primera infancia” o edad lactante:** las lesiones pueden manifestarse tan pronto el niño nace como una xerosis o resequedad de la piel que puede afectar el cuerpo entero. A continuación, puede aparecer un “rash” o erupción papular eritematosa, descamativa, que puede afectar el cuero cabelludo llegando a formar lesiones costrosas, particularmente en la región frontal; de igual modo en las fosas antecubitales de los brazos y huecos poplíteos de las piernas. Pueden aparecer placas eritematosas, exudativas en mejillas, mentón y detrás de las orejas, respetando el triángulo nasogeniano. Asimismo la región cervical posterior o pliegue de la nuca puede verse afectado. Es muy frecuente encontrar niños sensibilizados y con alergia a las proteínas de la leche de vaca y del huevo⁽¹⁾.
- 2) **“Segunda infancia” o edad pre-escolar:** las lesiones dejan de aparecer en la cara, cuello y tronco, circunscribiéndose **básicamente a las áreas de flexuras de las extremidades superiores e inferiores como: axilas, pliegues** antecubitales, muñecas, huecos poplíteos y tobillos. El exceso de rascado de estas lesiones puede conllevar a erosiones costrosas, excoriaciones con la consiguiente

aparición de lesiones exudativas sobreinfectadas. Cabe destacar, que en esta etapa comienzan a desarrollarse las sensibilizaciones a los alérgenos alimentarios a medida que la dieta del niño se diversifica⁽¹⁾.

- 3) **“Tercera infancia” o edad escolar:** la xerosis se hace a menudo generalizada, causando aspereza de la piel, pudiendo llegar a un engrosamiento característico conocido como “liquenificación”, estado en el que hay pérdida o atrofia de anexos epidérmicos como folículos pilosos, glándulas sudoríparas y sebáceas. La palidez de la cara habitualmente es común, notándose un mayor oscurecimiento en el área periorbitaria, a menudo engrosada y/o descamada, junto a un “doble pliegue” infraorbitario conocido como “pliegues de *Dennie-Morgan*”, que forman parte de los estigmas del niño atópico o alérgico. En esta etapa los problemas respiratorios como son la rinitis y el asma alérgico juegan un papel importante, dado que los alérgenos ambientales son capaces de sensibilizar de forma transepidérmica⁽¹⁾.
- 4) **Adolescencia y adultez:** la xerosis se hace prominente, pero las lesiones se hacen más difusas con un eritema subyacente. La cara a menudo está afectada, presentando resequeidad y descamación. En algunos casos crónicos puede aparecer un anillo marrónáceo alrededor del cuello, representando un depósito localizado de amiloide⁽¹⁾.

Cabe señalar que el sello distintivo o característico en todas las etapas de afectación del paciente es el prurito, el cual debe estar presente como síntoma que lidera por encima del resto de las manifestaciones clínicas de cualquier etapa. Desafortunadamente esta condición cutánea va a producir una respuesta de rascado permanente por parte del paciente, lo cual agrava aún más el cuadro, convirtiéndose en un círculo vicioso. El prurito es continuo, incluso de noche y, a veces, inconscientemente, alterando el sueño y por tanto el estado de ánimo del paciente al día siguiente. El prurito es el principal síntoma asociado con el impacto en la calidad de vida. Además, el prurito se ha asociado con angustia mental y mayor riesgo de ideación suicida en aquellos con D⁽⁴⁾.

El prurito puede ser desencadenado de forma intrínseca por la misma condición de resequeidad propia de la condición, pero existen múltiples factores, en mayor o menor grado como: el calor y sudor (96%), tejidos de lana (91%), estrés emocional (81%), ciertos alimentos de naturaleza irritante o alérgenos alimentarios (44%), infecciones respiratorias altas (36%) y ácaros del polvo casero (35%) e incluso los pacientes pueden reaccionar de forma involuntaria (alocnesis) a cualquier mínimo estímulo, como por ejemplo: el roce con la misma ropa⁽¹⁾.

Otras manifestaciones clínicas (asociadas a dermatitis atópica)

- 1) ***Pitiriasis alba***, caracterizada por lesiones maculares pálidas o blanquecinas, aisladas o formando áreas hipopigmentadas sobre todo en cara, extremidades superiores y tronco, siendo más notorias tras exposición solar⁽¹⁾.
- 2) ***Queratosis rubra pilaris***: consiste en la erupción de micropápulas en la epidermis, secundario a “tapones” formados por corneocitos muertos, que dan un aspecto de “piel de naranja” sobre todo de las extremidades⁽⁴⁾.
- 3) ***Ictiosis vulgaris***, consiste en la aparición de lesiones en aspecto de escamas de pescado, sobretodo en las extremidades inferiores. Aproximadamente la mitad de los pacientes con *Ictiosis vulgaris* desarrollan DA, asociándose con la aparición temprana de la misma y su severidad⁽¹⁾.
- 4) **“Dermografismo”**, también llamada “escritura cutánea”, ocurre como resultado de estimulación de la piel con cualquier objeto romo, desencadenando a los pocos minutos la aparición de un área eritematosa coincidiendo exactamente con el trazado previo del estímulo.

Las escoriaciones por rascado continuo están asociadas con una disminución de la producción de péptidos antimicrobianos en la piel junto a una alteración inusual del microbioma cutáneo, con una disminución de su diversidad y un incremento a expensas de *Stafilococcus aureus*, siendo factor de mal pronóstico clínico y mayor demanda terapéutica. De igual modo, los pacientes con DA pueden presentar como complicación la reactivación

del virus Varicela Zóster, presentándose con diverso grado de severidad las manifestaciones herpéticas, tanto en piel como en mucosas, en aquellos pacientes que hayan sido infectados años antes con este virus⁽⁴⁾.

Diagnóstico

La dermatitis atópica es una enfermedad crónica de larga evolución en el tiempo con períodos de agudizaciones intermitentes, donde no hay una prueba específica ni biomarcadores patognomónicos de la enfermedad. Por lo tanto, una historia clínica detallada, donde se analice los antecedentes familiares de atopia y un examen físico minucioso de las lesiones clínicas es clave para llegar al diagnóstico⁽⁴⁾.

La elevación sérica de la Inmunoglobulina E (IgE) es frecuente, pero puede no estar presente en todos los individuos, ni tampoco guarda una relación directamente proporcional siempre en todos los casos donde hay afectación importante de la piel. El número total de eosinófilos en sangre, del mismo modo, puede verse elevado, sin que signifique necesariamente gravedad⁽¹⁾.

Para dar soporte al diagnóstico, se han propuesto diversos criterios a lo largo del tiempo, siendo aceptados los “Criterios de Hanifin y Rajka” como los más utilizados a nivel mundial. Del mismo modo, los criterios de consenso de la Academia Americana de Dermatología junto a los de Hanifin y Rajka, ambos distinguen las manifestaciones comunes y esenciales de la DA, y que son útiles en el abordaje clínico como lo son: intensidad del prurito, lesiones eccematosas agudas, subagudas o crónicas, y curso crónico o recidivante⁽¹⁾.

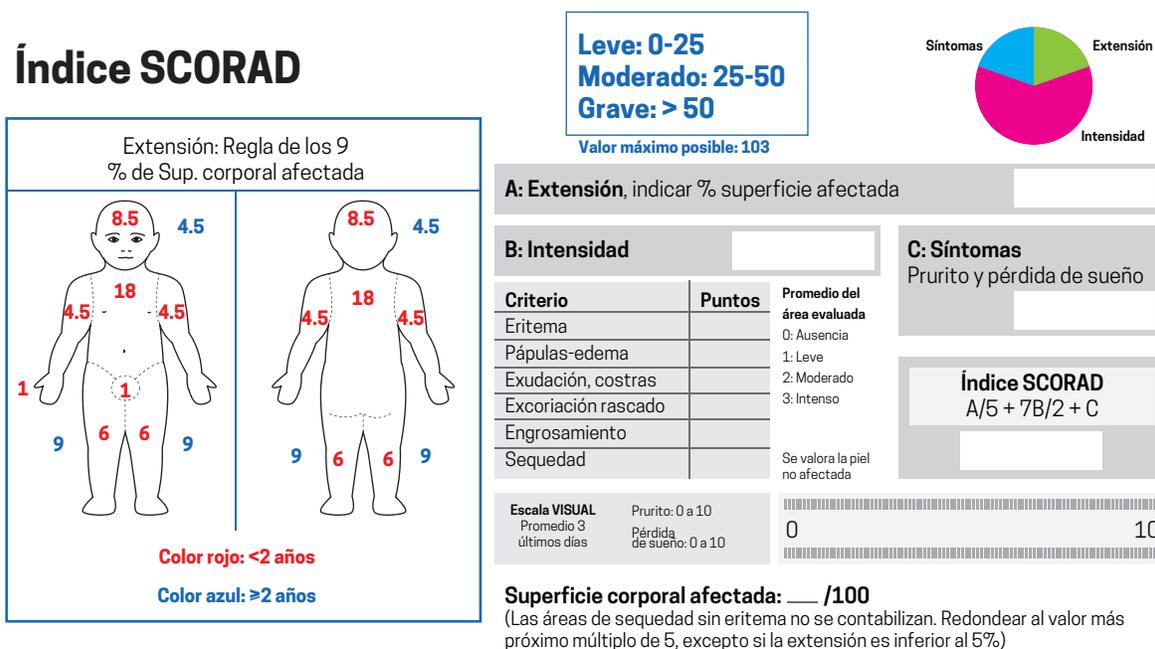
Tabla 1. Criterios diagnósticos de Hanifin y Rajka para Dermatitis atópica.

Criterios mayores	Criterios menores
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prurito ▪ Morfología y distribución característica: <ul style="list-style-type: none"> - Liquenificación en flexuras en adultos. - Afectación de cara, flexuras y superficies de extensión en niños y jóvenes - Combinación de estos patrones en niños y adultos. ▪ Carácter crónico y recidivante. ▪ Historial personal o familiar de atopia. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Xerosis. ▪ Ictiosis/exageración pliegues palmares / queratosis pilar. ▪ Reactividad cutánea inmediata (tipo I) a los test cutáneos. ▪ Elevación de los valores séricos de IgE ▪ Edad precoz de comienzo. ▪ Tendencia a infecciones cutáneas y déficit de la inmunidad celular ▪ Tendencia a dermatitis inespecíficas de pies y manos. ▪ Eczema de pezón. ▪ Queilitis. ▪ Conjuntivitis recidivante. ▪ Pliegue infraorbitario de Dennie - Morgan. ▪ Queratocono. ▪ Catarata subcapsular anterior. ▪ Ojeras u oscurecimiento periocular. ▪ Palidez facial o eritema en cara. ▪ Pitiriasis alba. ▪ Pliegues en parte anterior de cuello. ▪ Prurito provocado por la sudoración. ▪ Intolerancia a la lana y los solventes de las grasas. ▪ Acentuación perifolicular. ▪ Intolerancia a algunos alimentos. ▪ Evolución influenciada por factores ambientales y emocionales. ▪ Dermografismo blanco.
Han de cumplirse tres o más criterios mayores y tres menores	

El diagnóstico clínico tras un minucioso examen físico de las lesiones es la base para definir la severidad de la DA y evaluar los resultados de las terapias. La severidad global de la enfermedad debe ser determinada mediante la evaluación tanto de signos objetivos (evaluaciones médicas) y los síntomas subjetivos (reportados en cuestionarios de calidad de vida)⁽¹⁾.

Las herramientas más utilizadas para la evaluación de la severidad de la DA incluyen: “Eczema Area and Severity Index” (EASI), “SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD)”, “Physician Global Assessment (PGA)”, body surface área (BSA) entre otros⁽¹⁾.

Figura 1. Índice SCORAD



Pruebas cutáneas de lectura inmediata

Las pruebas cutáneas intraepidérmicas o “prick-test” con alérgenos, también incluidas entre los criterios diagnósticos, demuestran una respuesta positiva hasta en un 80% de pacientes con dermatitis atópica. Como ocurre con la IgE específica, el valor predictivo positivo de las pruebas intraepidérmicas es bajo y variable, del 30-50, pero el valor predictivo negativo es muy elevado⁽⁷⁾.

Se ha demostrado que la exacerbación de las lesiones características tras la ingestión de algunos alérgenos alimentarios cuando se han realizado provocaciones orales a alérgenos alimentarios cuando se han realizado provocaciones orales doble ciego controladas con placebo o tras la inhalación de alérgenos ambientales. Todo ello hace pensar que, en estos pacientes con DA los alérgenos pueden jugar un papel importante como agravante o desencadenantes de brotes de dermatitis⁽⁷⁾.

Pruebas epicutáneas con aeroalérgenos y alimentos

La importancia de la prueba epicutánea para identificar alérgenos causantes de la dermatitis se basa en la propia fisiopatología del síndrome eccema atópico/dermatitis en el que coexisten mecanismos inmunológicos mediados por linfocitos T con respuesta mediadas por IgE⁽⁸⁾.

La frecuencia de pruebas epicutáneas en parche con aeroalérgenos positivas en los diferentes estudios publicados oscila entre el 20-80%. En el caso de los alimentos, tomando en cuenta como prueba diagnóstica de referencia la provocación oral con el alimento, se observa que, cuando la provocación oral obtiene una respuesta inmediata, la sensibilidad de la prueba epicutánea en parche es menor que la de la prueba con punción (prick) o de la de la prueba con punción (prick) o de la determinación de IgE específica en suero. Sin embargo, en las respuestas tardías, la sensibilidad del parche es mayor que la de las otras técnicas⁽⁹⁾.

Tratamiento

Dada la alta prevalencia de la dermatitis atópica en la infancia las medidas preventivas se han focalizado en el período de vida postnatal inmediato. Sin embargo, las aproximaciones de prevención primaria que incluyen: lactancia materna, uso de fórmulas lácteas hidrolizadas, prebióticos y probióticos han mostrado resultados inconsistentes, y, hasta ahora han fallado en la reducción significativa del riesgo de desarrollar la enfermedad⁽¹⁰⁾.

Dado que el efecto genético y los cambios inflamatorios en la función de barrera cutánea contribuyen al desarrollo temprano de la DA, la estrategia primaria está orientada en el adecuado cuidado de la piel, la higiene y uso diario de jabones, aceites y/o lociones emolientes de alta carga lipídica, que mejoran la función de barrera cutánea, reduciendo los síntomas y la necesidad de uso de esteroides⁽¹¹⁾.

Las estrategias secundarias están basadas en la evitación de los desencadenantes, tanto agentes irritantes como: contaminantes ambientales, humo de tabaco, productos químicos aerosolizados, alérgenos de exterior y de interior, así como aquellos alérgenos alimentarios que pudieran sensibilizar vía oral o transepidermica.¹² Sin embargo, estudios han demostrado resultados paradójicos, como el hecho de que la temprana exposición a alimentos como: maní, huevo y yogurt pueden disminuir el riesgo de sensibilización⁽¹³⁾.

El propósito de la terapia de tratamiento debe ser focalizada en objetivos claros, siendo el primero: la reducción del prurito a su mínima expresión y el control de los brotes, lo cual le permita ser funcionales en la casa, estudios y trabajo⁽¹⁴⁾.

La selección del tratamiento es ampliamente basada en el grado de severidad de la enfermedad, la edad del paciente, la presencia de otras comorbilidades alérgicas y/o infecciosas, la respuesta a los tratamientos previos, duración, costo y efectos secundarios posibles⁽¹⁴⁾.

La terapia antiinflamatoria para la DA puede dividirse en: tratamiento tópico y tratamiento sistémico⁽¹⁴⁾.

Dentro del **tratamiento tópico**: los esteroides tópicos y los Inhibidores de la calcineurina son medicamentos para el control de los brotes agudos y como terapia proactiva para el control a largo plazo⁽¹⁴⁾.

Los esteroides tópicos son la primera línea de tratamiento. Estos reducen la recurrencia de los síntomas cuando son utilizados de forma intermitente en pacientes con enfermedad estable. Están agrupados en clases acorde a su potencia antiinflamatoria, por lo que su selección e indicación está condicionada a la localización, severidad, extensión y estadio agudo o crónico de las lesiones y edad del paciente⁽¹⁴⁾.

Los esteroides de “**baja potencia**” son indicados para casos leves, con lesiones a nivel de flexuras y cara, en niños, jóvenes y mujeres embarazadas⁽¹⁴⁾.

A menudo los esteroides tópicos, sobre todo los de “**moderada potencia**” pueden venir combinados con antibióticos tópicos como: gentamicina, ácido fusídico, entre otros, que sirven para tratar brotes agudos con signos de sobreinfección bacteriana, a menudo, por *Stafilococo aureus*⁽¹⁴⁾.

Los esteroides de “**alta y muy alta potencia**” son preferidos en personas adultas, con lesiones extensas, liquenificadas o crónicas con intenso prurito. Suelen combinarse con tratamientos sistémicos para los casos más agresivos y/o graves que requieran un tratamiento más intenso, con la limitante de que el tiempo de su uso es más limitado por los riesgos de posibles efectos secundarios como: la atrofia de las capas de la epidermis⁽¹⁴⁾.

Los **Inhibidores de la calcineurina** (Tacrolimus y Pimecrolimus), han sido aprobados para tratamientos a corto plazo (2-3 semanas) y/o tratamiento intermitente a partir de los 2 años, prefiriendo áreas sensibles como cara y flexuras del cuerpo. Estos medicamentos suprimen la actividad y proliferación de los linfocitos T, como al mismo tiempo, tienen acciones reparadoras de la barrera epidérmica. A pesar de ello, su uso se ve limitado por su sensación de ardor y prurito que provoca sobre todo los primeros días de tratamiento, como igualmente su alto costo⁽¹⁴⁾.

Los **Inhibidores tópicos de la fosfodiesterasa** como: el Crisaborol, una nueva droga antiinflamatoria que inhibe la enzima intracelular 3'5'-AMP cíclico-fosfodiesterasa 4 (PDE4) ofrece otra opción antiinflamatoria para individuos con síntomas leves a moderados en áreas anatómicamente sensitivas⁽¹⁴⁾.

Si la enfermedad no se puede controlar con medidas tópicas básicas, se puede recurrir al uso adyuvante de la terapia de **Fototerapia** mediante irradiación de rayos ultravioleta B de banda estrecha con dosis moderada⁽¹⁴⁾.

Cuando los tratamientos tópicos convencionales y la fototerapia fallan o se convierte poco práctica, el tratamiento sistémico es indicado⁽¹⁴⁾.

Dentro de las terapias de **tratamientos sistémicos** podemos clasificarlas hoy día como:

- No biológicos.
- Biológicos.

No biológicos

1. **Drogas inmunosupresoras:** estas incluyen: Ciclosporina, Azatioprina, Metotrexato y el Micofenolato de mofetilo. Todas pueden utilizarse en casos refractarios, con efectividad y potencia variable y limitada. En algunos casos pueden utilizarse incluso en niños. Tienen en contra que deben utilizarse por períodos de tiempo muy cortos, debido a que su potencial toxicidad, en especial, hepatotoxicidad y nefrotoxicidad⁽¹⁴⁾.
2. **Esteroides sistémicos:** a pesar de estar aceptados en las guías de tratamiento para dermatitis atópica, los mismos deben ser utilizados como último recurso para el tratamiento de los brotes agudos severos o como “puente” previo al uso de otras terapias sistémicas. Dentro del tratamiento tenemos 2 formas de presentación: la forma oral (Prednisona, Deflazacort, Metilprednisolona), solas o en presentación combinada con antihistamínicos. Deben utilizarse por períodos de tiempo no mayores a 15 días, y en pauta descendente. La presentación parenteral se destina para los casos que ameriten ingreso hospitalario por crisis severas agudas, donde la hidrocortisona y metilprednisolona son las drogas por elección. Su dosis debe calcularse en base al peso del paciente⁽¹⁴⁾.
3. **Inmunoterapia específica:** el uso de la inmunoterapia específica en la DA durante mucho tiempo ha sido considerada como poco convincente por lo cénicos. Con los datos actuales que confirman la responsabilidad etiológica en la DA de ácaros y pólenes, actualmente se recomienda considerar la inmunoterapia con extractos alérgicos en pacientes con DA muy seleccionados con DA en los que se demuestre sensibilidad a aeroalérgenos. Algunos estudios indican que la inmunoterapia puede ser efectiva en estos casos. En una revisión sistemática, aunque con un número pequeño de pacientes, se demostró una mejora de los síntomas de DA en los pacientes que recibieron inmunoterapia subcutánea. Todos los trabajos demuestran la seguridad de la terapia sin reacciones secundarias manifiestas⁽¹⁵⁾.

Biológicos

Con el advenimiento de la terapia de enfermedades crónicas con anticuerpos monoclonales que bloquean vías de inflamación que condicionan la aparición y perpetuación de los síntomas, la dermatitis atópica no se ha quedado atrás. En este caso la vía Th2 se presenta como la vía “blanco” a bloquear por estos medicamentos⁽¹⁴⁾.

1. El **Dupilumab** fue el primer Anticuerpo monoclonal aprobado por la FDA y la EMA para el tratamiento de la DA moderada-severa en adultos, pero que igualmente los ensayos realizados en población infantil hasta la fecha arrojan resultados de efectividad y seguridad.
Diversas terapias con nuevos biológicos para DA se encuentran en la actualidad agotando las últimas etapas de sus ensayos. Muchos de ellos en fase II y fase III con diferentes vías como objetivo de tratamiento, incluyendo la respuesta Th2⁽¹⁴⁾.
2. Los **bloqueadores o Inhibidores de la proteína JAK-1** se encuentran dentro de las opciones de tratamiento oral para dermatitis moderada a severa o igualmente como tratamiento tópico. Los JAK-inhibidores bloquean un amplio rango de citoquinas, factores de crecimiento y/o sus correspondientes vías de señalización de receptores hormonales⁽¹⁴⁾.
3. **Otros Anticuerpos monoclonales** como: **Mepolizumab, Benralizumab y Reslizumab**, aprobados para el tratamiento del asma, se han desarrollado para la neutralización de la IL-5, que promueve el reclutamiento de eosinófilos. Hasta ahora solo Mepolizumab ha sido evaluado en dermatitis atópica con resultados desfavorables, lo cual cuestiona los beneficios de la estrategia anti-eosinofílica⁽¹⁴⁾.

Bibliografía

1. Torres T. Atopic dermatitis: the new therapeutic revolution in dermatology. *Acta Med. Port* 2017; 30: 669-70.
2. Bieber T. How to define atopic dermatitis? *Dermatol Clin.* 2017; 35:275-81.
3. Milan EC, Jacob SE, Cohen DE. Contact dermatitis in the patient with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin Immunol Pract.* 2019; 7:18-26.
4. Atopic Dermatitis. *Am. J Manage Care.* 2017; 23.
5. Brinkman L, Aslander MM, Raaijmakers JA, Lammers JW, Koenderman L, Bruijnzeel-Koomen CA. Bronchial and cutaneous responses in atopic dermatitis patients after allergen inhalation challenge. *Clin Exp Allergy.* 1997; 27: 1043-51.
6. Isolauri E, Turjammaa K, Combined skin prick test and patch testing enhances identification of food allergy in infancy with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 9-15.
7. Shierer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis and management. *J. Allergy Clin Immunol.*1999; 104:S144-22.
8. Wollenberg A, Feichtner K. Atopic dermatitis and skin allergies – update and outlook. *Allergy* 2023; 68: 1509-19.
9. Darsow U., Wollenberg A., Simon D, Taieb A, Werfel T, Oranje A, et al. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010; 24: 317-28
10. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.* 2015; 66:S8-16.
11. Bath-Hextall FJ, Jenkinson C., Humphreys R, Williams HC. Dietary supplements for established atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 15.
12. Kantor R, Silverberg JI. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017; 13:15-26.
13. Van Bever HP, Nagarajan S, Shek LP, Lee BW. Primary prevention of allergy – will it soon become a reality? *Pediatr Allergy Immunol.* 2016; 27:6-12.
14. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018; 4:1.
15. Boguniewicz M., Alexis AF., Beck LA, BlockJ, Eichenfield LF, Fonacier L., et al. Expert perspectives on management of moderate to severe atopic dermatitis: a multidisciplinary consensus addressing current and emerging therapies. *J. Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5:1519-31.

Dermatitis atópica vista por el Dermatólogo

Dra. Katiuska Leonardo Tejeda

Introducción

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, recurrente, multifactorial, no contagiosa que inicia principalmente en la infancia y tiene un curso variable, cuya prevalencia está en aumento a nivel global. Se caracteriza por prurito intenso, eritema y xerosis marcada. Cursa por brotes y causa un impacto importante de la calidad de vida y en la esfera psicosocial de los pacientes que la padecen, como de su círculo familiar.

La DA es la enfermedad crónica de la piel más frecuente en la infancia. Pese a considerarse una enfermedad autoresolutiva suele mejorar con el paso del tiempo, llegando a desaparecer en un 75% después de la pubertad, siendo la regla la sintomatología florida y la recurrencia de brotes durante años. La DA suele asociarse a una historia personal o familiar de asma, rinitis alérgica y a un incremento de la Inmunoglobulina E (IgE). Sin embargo, existen formas de DA sin estas comorbilidades y/o con IgE en rangos normales, en las cuales no debe excluirse el diagnóstico por la ausencia de sensibilización alérgica evidente.

Es así como podemos clasificar la DA en dos formas básicas: la extrínseca, que afecta entre 70 y 80% de los pacientes y se acompaña de elevación de las concentraciones séricas de IgE, y la intrínseca, que se observa en 20-30% de los casos, en combinación con bajas concentraciones de IgE. La presencia de eosinofilia puede estar en ambas formas, pero se observa mayor reclutamiento de eosinófilos tisulares y aumento de su vida media en la DA extrínseca.

La DA produce una importante morbilidad y fue encontrada como la enfermedad de la piel que produce la mayor discapacidad por año de vida.

Se ha evidenciado que esta patología es más frecuente en países industrializados, siendo hasta tres veces más diagnosticada que en países subdesarrollados.

Etiología

La etiología de la DA sigue siendo un tema de estudio e interpretación. Generalmente comienza en la infancia y puede afectar hasta al 15-20% de los niños y se considera la enfermedad crónica infantil de mayor prevalencia; sin embargo, en muchos casos persiste en la adultez, con una prevalencia del 7-10%.

Se considera a la DA con una predisposición genética que está fuertemente influenciada por respuestas inmunes innatas y adaptativas exacerbadas, así como por factores ambientales (epigenética), incluida la exposición a alérgenos tanto alimentarios como inhalatorios, proteínas autólogas de la piel, irritantes, microbios, dieta, estrés y calidad de vida.

Los estudios genéticos y fisiológicos reflejan que estamos frente a una enfermedad sistémica y episódica, que ocurre a lo largo de toda la vida. En la década pasada se han descrito varios genes involucrados en el desarrollo y mantenimiento de la barrera cutánea (BC) y de la función inmune.

Fisiopatología

Las dos características fisiopatológicas principales y convergentes de la DA son: las anomalías de la estructura y función epidérmica, y la inflamación cutánea debida a una respuesta inmunitaria inapropiada. Las principales proteínas responsables de la función epidérmica son filagrina (FLG), transglutaminasas, queratinas y proteínas intercelulares. Los defectos de estas proteínas facilitan la penetración microbiana y de alérgenos en la piel.

La disfunción de la barrera cutánea conduce a un aumento de la irritabilidad de la piel a estímulos inespecíficos y sensibilización epicutánea. Los queratinocitos en la epidermis por la barrera interrumpida, producen grandes cantidades de linfopoyetina del estroma tímico (TSLP), interleucina (IL-25 e IL-33), que promueven la inmunidad de tipo 2 por desviación a través de la señalización OX40L / OX40. Esta inflamación, a su vez, regula a la baja la expresión de filagrina (FLG) en los queratinocitos y exacerba la disfunción de la barrera epidérmica. Además, la transferencia inadecuada entre los queratinocitos, el sistema inmunológico y los nervios sensoriales no histaminérgicos son los responsables de la fisiopatología del prurito crónico en DA.

Desde el punto de vista inmunológico, la DA es considerada una enfermedad mediada por células T, bifásica, con una fase aguda inicial que es predominantemente una respuesta T helper (TH) 2 seguida de una fase crónica en la que la respuesta es TH2 / TH1, pero existen múltiples vías inmunológicas que generan distintos aspectos clínicos de la enfermedad.

La activación del eje Th2 (IL-4, IL-5, IL-13) está presente en todos los tipos de DA (inclusive en piel sana), pero las vías Th22/IL22 y Th17/IL23 influyen en el desarrollo de la DA en grado variable y muestran diferencias según el fenotipo particular y prometen nuevas alternativas terapéuticas. El incremento de IL-4 e IL13 reduce la expresión de FLG, lo que origina defectos en la barrera cutánea.

Con respecto al prurito, se han relacionado las interleucinas IL-4 e IL-13 involucradas en la síntesis de IL-31 e IL-5, las cuales facilitan el reclutamiento de Th2 y de eosinófilos. A su vez, el rascado acentúa la disfunción de la barrera cutánea y permite la colonización por *Staphylococcus aureus*, minimizando la expresión de péptidos antimicrobianos.

También los polimorfismos de receptor de vitamina D y variantes de citocromos P450 (CYP27A1) se relacionan con DA. El CYP27A1 está involucrado en el metabolismo de la vitamina D₃, que juega un papel esencial en la modulación del sistema inmune. La vitamina D regula la función de la barrera cutánea, a través de la modulación de la expresión de FLG e involucrina.

Además, el receptor de vitamina D se considera un potente regulador de las citoquinas proinflamatorias que se expresan en los queratinocitos, tal como IL-6 o TNF- α . Por tanto, la suplementación de vitamina D en DA ha demostrado una mejoría clínica en el estado de la piel atópica, al disminuir la inflamación.

Manifestaciones clínicas

La triada clásica que acompaña la DA se caracteriza por xerosis, eccema y prurito. El prurito intenso es el síntoma principal de la enfermedad. El rascado incesante será el responsable de intranquilidad, de la liquenificación e impetiginización (sobreinfección) de las lesiones eccematosas.

Las manifestaciones clínicas pueden ser evidentes desde los primeros meses de vida inclusive desde el nacimiento. Habitualmente presenta una morfología y distribución típicas, relacionadas con la edad. Puede estratificarse en aguda, subaguda y crónica según el tiempo de evolución y edad de presentación:

En infantes, inicia entre los 2 y 6 meses de vida, se caracteriza por placas eritematosas y descamativas sobre mejillas, que suelen respetar triángulo nasolabial y zonas periorbitarias; se extienden al cuello, abdomen, cara extensora de las extremidades y manos; acompañadas de exudación y formación de costras (Fig.1).

Las formas clínicas del niño se desarrollan entre los 2 y 14 años. Corresponden a la presentación clásica con compromiso de lesiones ecematosas agudas y subagudas en la cara flexora de las extremidades, especialmente antecubitales y poplíteas, aunque pueden afectar cualquier pliegue, con cronicidad de las lesiones. Es en esta etapa cuando inician las manifestaciones secundarias de la DA: queilitis descamativa, la pitiriasis alba, la dermatosis palmoplantar juvenil, el doble pliegue palpebral (signo de Dennie- Morgan), la lengua geográfica o palidez facial. (Fig.1 -3)

En niños mayores o en etapa adulta inicia a partir de los 14 años, las lesiones siguen una distribución flexural, al igual que otras áreas como cuello, párpados, dorso de manos y pies. Siendo frecuentes la liquenificación, el prurigo, la hiperpigmentación y la descamación de las placas ecematosas con tendencia eritodérmica.

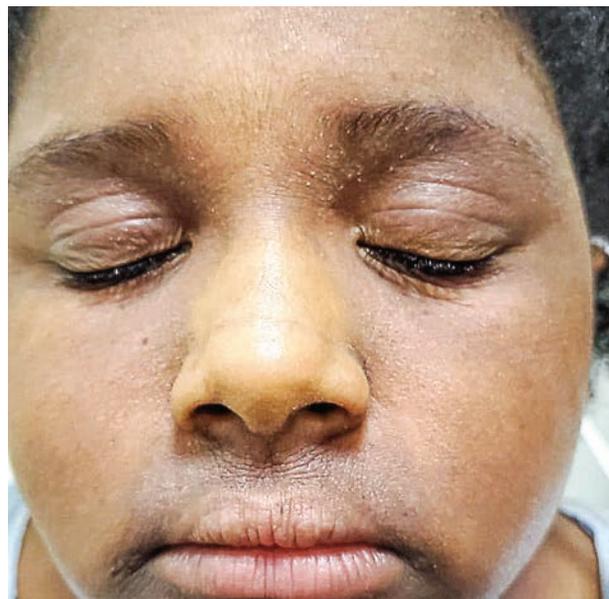
La DA del adulto encuadra un grupo más heterogéneo de manifestaciones, a veces difícil de diagnosticar. Puede presentarse en ambos sexos, aunque es más frecuente en mujeres jóvenes; después de los 65 años, se revierte la tendencia con más cantidad de varones afectados.

La gravedad de la DA se puede evaluar mediante el índice SCORAD (SCORingAtopic Dermatitis), que tiene en cuenta la gravedad de las lesiones, el prurito y los trastornos del sueño.

Clasificación y severidad de la DA

Al evaluar el índice de severidad de los pacientes con DA debemos conocer el estado del paciente y establecer la gravedad de su enfermedad. Se utilizan varias escalas conocidas para este propósito, incluida la herramienta SCORingAtopic Dermatitis (SCORAD), que tiene en cuenta la gravedad de las lesiones, el prurito y los trastornos del sueño. El Eczema Area and Severity Index (EASI) y el Six Area Six Sign Atopic Dermatitis Severity (SASSAD).

El SCORAD Orientado al Paciente (PO-SCORAD) fue validado en Europa en 2011 y el mismo estudio demostró su buena correlación con el SCORAD clásico. Este instrumento brinda información más precisa sobre el estado actual y la evolución de nuestros pacientes. Algunos autores han sugerido que la EASI y la EASI autoadministrada (SA-EASI) son las mejores herramientas para medir y calcular la superficie



corporal afectada; sin embargo, se ha establecido que tanto SCORAD como EASI son instrumentos válidos, reproducibles y sensibles para la evaluación inicial y el seguimiento posterior durante el tratamiento de pacientes con DA. También se recomienda un instrumento para evaluar la calidad de vida del paciente, de la siguiente manera: el índice de calidad de vida dermatológica (DLQI) para adultos, el iDLQI del lactante para niños hasta los 4 años de edad y el DLQI infantil (cDLQI) para niños de 4 años y mayores.

Le invitamos a poder utilizar estas herramientas para la correcta evaluación, seguimiento y conocer el impacto en la calidad de vida de los pacientes afectados por DA.

Diagnóstico

El diagnóstico de la DA se establece mediante una adecuada anamnesis y examen físico detallado del paciente.

La edad de comienzo de los síntomas y la morfología de las lesiones según la edad del paciente nos permitirá estandarizar el diagnóstico, ya que está ampliamente aceptado que las formas del adulto difieren muchas veces clínicamente de las formas del niño.

Los criterios diagnósticos toman en cuenta: a) historia familiar y personal de atopía, b) síntomas presentes en la gran mayoría de los pacientes y curso de la enfermedad, c) lesiones evidenciadas clínicamente, d) parámetros de laboratorio.

Los criterios diagnósticos más importantes los podemos resumir:

1) Criterios de Hanifin y Rafka: redactados en el Simposio Internacional de Dermatitis Atópica en Oslo en 1979, publicados en 1980. Son los más conocidos y utilizados; toman en cuenta 4 criterios mayores (de los cuales se necesitan 3) y criterios menores (se requieren 3 presentes) (tabla 1) Anexar tabla criterios de Hanifin y Rajka.

2) Criterios del grupo de trabajo de Gran Bretaña: Se desarrollaron en 1994 por el grupo de Williams y ampliamente validados en grupos poblacionales y hospitalarios, en especial en países de habla inglesa y en Europa. El grupo recomienda validación de los criterios en el contexto que van a ser utilizados.

3) Criterios de consenso de la *American Academy of Dermatology* (AAD), desarrollados en el consenso de 2003.

Las características esenciales para el diagnóstico incluyen: El prurito, las manifestaciones clínicas de la dermatitis eccematosa y la evolución crónica, por brotes de la enfermedad.

Comorbilidades

Es bien conocida la condición de enfermedad sistémica con implicaciones que sobrepasan la piel. Mencionaremos las más importantes:

Los pacientes con DA presentan con frecuencia enfermedades mediadas por Th2 como el Asma (52,9%), la rinitis (57,1%), la conjuntivitis (48,6%) y la alergia alimentaria (32,9%). La DA precede habitualmente a estos trastornos, dentro de la llamada “Marcha atópica”.

Por otro lado, la DA está relacionada con un incremento de enfermedades neuropsiquiátricas como la depresión, la ansiedad, la ideación suicida o trastornos como déficit de atención o hiperactividad. Además, enfermedades autoinmunes como la alopecia areata, el vitiligo, el lupus eritematoso, la urticaria crónica o la enfermedad inflamatoria intestinal, se vinculan a DA.

Otras asociaciones van en el orden de infecciones a nivel general, la dermatitis por contacto (metales, conservantes, perfumes) el sobrepeso y la obesidad; enfermedades cardiovasculares, trastornos oculares: queratoconjuntivitis, blefaritis, queratocono, entre otras.

Diagnóstico diferencial

La DA posee un fenotipo, muy heterogéneo dependiendo de la edad de inicio, localización, la extensión, el tiempo de evolución, el aspecto clínico de las lesiones dermatológicas y la intensidad de síntomas. Es por esto que los diagnósticos diferenciales posibles sean muy variados. Un oportuno interrogatorio, la evaluación especializada y el estudio histopatológico, serán fundamentales en casos dudosos o refractarios.

La DA se puede confundir con muchas enfermedades cutáneas, por lo que se requiere la exclusión de enfermedades, como escabiosis, dermatitis seborreica, dermatitis alérgica de contacto; eccema numular, ictiosis, psoriasis, inmunodeficiencias, pitiriasis rosada, dermatofitosis, impétigo; infecciones virales y dermatitis herpetiforme, entre otras.

Complicaciones

La susceptibilidad de los pacientes atópicos a las infecciones cutáneas secundarias bacterianas, fúngicas y víricas. El agente bacteriano más frecuente es el *S. Aureus* y de hecho, el 90% de los pacientes atópicos presenta *S. aureus* en cultivos de fosas nasales en botes agudos. Complicación infecciosa más grave es la erupción variceliforme de Kaposi, una infección cutánea diseminada por el virus del herpes simple.

La eritrodermia secundaria a DA es poco frecuente, pero supone una complicación importante por la fácil descompensación hidroelectrolítica. Se presenta como una erupción eritematodescamativa, confluyente, generalizada, acompañada de fiebre, eosinofilia periférica; afectación de pelo y uñas.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de la DA son: reducir el prurito, restablecer la BC, normalizar la disbiosis de la piel y eliminar la inflamación. Hasta lograr un control persistente de la enfermedad que sea suficiente para que los pacientes puedan llevar una vida normal y funcional en su hogar, trabajo y estudio. Estos objetivos requieren una aproximación escalonada y progresiva de acuerdo a la severidad. La selección del tratamiento estará encausado de acuerdo a la severidad, la edad del paciente y las comorbilidades.

Enfatizaremos en unos puntos de vital importancia:

Cuidar la barrera cutánea. Disfunción de la barrera cutánea en DA

Una de las funciones más importantes de la piel es actuar como barrera eficaz entre los entornos internos y externos del cuerpo. La barrera epidérmica contribuye a la prevención de fugas de fluidos corporales, retención de agua interna dentro de las células y la defensa biológica contra los estímulos externos.

Proporciona una barrera exterior/interior que protege contra lesión mecánica, química y microbiana a través de la formación de queratinocitos diferenciados terminalmente.

Una estrategia simple, pero efectiva, para prevenir la cascada inflamatoria que caracteriza a la DA, es mantener intacta la función de barrera de la piel desde el nacimiento, continuando este cuidado a lo largo de la evolución de la enfermedad e incluso en los episodios de inflamación aguda.

Alimentación, dieta y cuidado de la piel

La utilización o no de dietas restrictivas en niños con DA es un tema muy controvertido y de debate sobre el que actualmente no existe acuerdo. La mayoría de los autores recalcan la escasa evidencia existente, ya que la mayoría de los hallazgos que relacionan atopia y dieta son contradictorios, inconsistentes y poco concluyentes.

Consideran que determinados alimentos (huevos, leche de vaca, cacahuets, trigo y soja) en niños menores de 2 años pueden contribuir al desarrollo de DA hasta en el 20% de los casos, y por tanto, se recomienda evitar su administración en edades muy tempranas de la vida.

Existe consenso en la importancia de evitar dietas muy restrictivas sin supervisión médica, ya que pueden conducir a una desnutrición grave. Asimismo, existe una considerable controversia sobre el papel de la lactancia materna. En ausencia de evidencia concluyente, se considera que los regímenes de lactancia materna para niños con DA deben ser los mismos que se usan en niños sanos.

Higiene e hidratación de la piel

Como dermatóloga la sequedad de la piel es uno de los síntomas característicos de los pacientes atópicos. La higiene adecuada y el empleo de emolientes son puntos fundamentales en el buen manejo y evolución de la DA. Como dermatóloga valoro enfatizar en estas recomendaciones, por los beneficios singulares en el curso de la DA.

Para el baño se recomiendan productos de higiene no irritantes (limpiadores no jabonosos Syndet), con pH similar al de la piel y libre de fragancias o hipoalergénicos. Los baños deben ser templados (27-30° C) y breves (5-10 minutos) evitando alterar la BC. La piel debe evitar frotarse, y ser secada con toques. Se aconseja aplicar los emolientes dentro de los primeros minutos de terminado el baño, con la piel húmeda. El uso de aceites puede ser de utilidad, sobre todo las formulaciones apropiadas, evitando los de uso en la industria alimentaria.

Es recomendable el uso de ropa confeccionada con géneros suaves, especialmente algodón o seda, colores claros evitando fibras sintéticas como el nylon y la lana. Evitar el uso de prendas ajustadas, ya que el roce y el sudor favorecen la irritación y el prurito. A estas recomendaciones adicionar el uso de detergentes neutro, libres de fragancias, y suavizantes que puedan actuar como factores irritantes de la piel o producir eccemas de contacto.

Los emolientes son agentes oclusivos que forman una capa delgada hidrofóbica en la superficie de la piel, disminuyendo la pérdida tras epidérmica de agua (PTEA) y favoreciendo con ello la hidratación de la misma. Algunos emolientes, con formulaciones especiales, podrían tener también actividad antimicrobiana, antipruriginosa y antiinflamatoria. Lubrican e hidratan la piel, protegen la integridad del estrato córneo (EC) y de la BC. El uso de cremas hidratantes en recién nacidos prematuros disminuye la PTEA, la severidad de la dermatitis y la colonización bacteriana.

Con relación al uso de emolientes y humectantes en los pacientes atópicos, estudios independientes (realizados en EEUU, Reino Unido y Japón) han demostrado que la aplicación diaria de emolientes en todo el cuerpo en los recién nacidos se asoció a una reducción aproximada al 50% de desarrollo de la DA. Los emolientes deben ser indicados como tratamiento de base en todos los pacientes con DA. Se recomienda su uso al menos de una a tres veces al día.

El uso diario de emolientes ha demostrado mejorar la evolución de la enfermedad y disminuir el requerimiento de tratamiento con corticoides. La elección del producto debe considerar la composición del mismo y las preferencias del paciente. **El mejor emoliente es el que se usa.**

Antihistamínicos

En general se puede afirmar que el prurito crónico es inducido principalmente por la vía no histaminérgica, de tal modo que los antihistamínicos tienen un espacio limitado en el tratamiento de la DA. Los antihistamínicos de primera generación que tienen capacidad sedante, como la hidroxicina o la clorfeniramina, pueden permitir un mejor sueño en las situaciones agudas con exacerbaciones de eccema. Podría recomendarse su uso a corto plazo, de forma esporádica. Existen pocos datos basados en la evidencia de que el efecto antipruriginoso a largo plazo de los antagonistas H1 tanto de primera como de segunda generación en los pacientes con DA sea realmente de utilidad.

Antibióticos en Dermatitis atópica

En pacientes con dermatitis atópica, se estima que la colonización de la piel y las fosas nasales por *S. aureus* ocurre entre el 76 y el 100% de los casos, contrastando con cifras de entre el 2 y el 25% en la población general. Se propone que la función de barrera cutánea deteriorada es la principal causa de tal colonización.

La sobreinfección bacteriana por *S. aureus* es la complicación más común de la (DA) y casi siempre está presente en los brotes. La evidencia muestra que el tratamiento antibacteriano reduce la severidad y frecuencia de las infecciones secundarias, y se ha sugerido que la supresión del crecimiento bacteriano es un factor muy importante en el manejo de la (DA). Huang et al demostraron que el uso de baños de hipoclorito de sodio suprime el crecimiento de *S. aureus* y disminuyó la gravedad de la (DA).

Los baños se realizan con agua adicionando el hipoclorito de sodio al 0,005 % (*bleach bath*) empleando media taza por bañera de 150 litros, dos veces por semana, no es solamente antiséptico, también se ha comprobado que aumenta el grosor y la proliferación epidérmica; junto con la aplicación de Mupirocina crema en las narinas, un ciclo de 5 días durante 3 meses. Estos pueden ser empleados como parte de la terapia de mantenimiento de los niños moderada a severamente afectados.

La aplicación a largo plazo de antibióticos tópicos no se recomienda debido al riesgo de aumentar las resistencias y sensibilizaciones. Los antibióticos orales no tienen ningún beneficio en la DA, siempre y cuando las lesiones cutáneas no estén obviamente sobre infectadas y sean extensas.

Moduladores inmunitarios tópicos

Corticoides tópicos

Los corticoides tópicos son la primera línea de tratamiento antiinflamatorio de la DA, tanto en los niños como en los adultos. Actúan sobre una variedad de células inmunológicas incluyendo linfocitos T, monocitos, macrófagos y células dendríticas, interfiriendo en el proceso de presentación antigénica y suprimiendo la liberación de citoquinas inflamatorias. Además, los corticoides tópicos reducen la carga de *S. aureus* a través de la reducción de las citoquinas proinflamatorias que inhiben la producción de péptidos antimicrobianos. Están indicados cuando el tratamiento humectante y los cuidados de la piel fallan.

Se recomienda utilizar los corticoides de menor potencia para los tratamientos prolongados, para minimizar los riesgos de efectos adversos. Deben tomarse también precauciones acerca de la potencia de los corticoides tópicos cuando se tratan diferentes sitios de la piel (cara, nuca y otros pliegues), donde la penetración es mayor, con más probabilidad de absorción sistémica. Es importante monitorear las cantidades y el tiempo de uso de los corticoides tópicos ya que impactan en la eficacia y la seguridad.

Inhibidores de la calcineurina

Los Inhibidores de la calcineurina: Tacrolimus y Pimecrolimus, han demostrado ser seguros y eficaces en el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave tanto en adultos como en niños. Constituyen un grupo de antiinflamatorios no corticoides que fueron introducidos en el año 2000. Inhiben la activación de las células T dependiente de la calcineurina, bloqueando la producción de citoquinas proinflamatorias. También se ha demostrado que afectan la activación de los mastocitos. El Tacrolimus disminuye el número y la acción coestimuladora de las células dendríticas epidérmicas.

Tanto el Tacrolimus tópico en crema al 0,03 %, como el Pimecrolimus al 1 % están indicados en los pacientes mayores de 2 años. El Tacrolimus al 0,1 % en los mayores de 15 años. Se recomienda su aplicación 2 veces por día durante el brote y en forma intermitente, 2 o 3 veces por semana, en los sitios de enfermedad recurrente, ya que está demostrada su efectividad en reducir las recidivas. De esta forma intermitente, se puede utilizar por largos períodos de tiempo sin mayores efectos adversos.

Son especialmente útiles en las áreas sensibles como la cara, los párpados y los pliegues, donde los efectos adversos de los corticoides son más riesgosos.

Fototerapia

La fototerapia es un tratamiento de segunda línea de tratamiento, ya sea como monoterapia, o en combinación con drogas sistémicas; en particular corticoides. La modalidad de fototerapia de elección en la dermatitis atópica es la UV-B de banda estrecha.

Las indicaciones son tanto para niños, mayores de 12 años, como para adultos, prefiriéndose los UV-A para las formas agudas y las exacerbaciones, y los UVB-NB de banda angosta (*narrowband*) para los casos crónicos con buen perfil de eficacia y tolerabilidad. No se recomienda en exacerbaciones agudas de DA ni en combinación con Ciclosporina oral o Inhibidores de la calcineurina, por riesgo de malignidad.

Tratamientos sistémicos (inmunomoduladores)

Corticoides Sistémicos

Los corticoides sistémicos son un tratamiento aprobado por algunas agencias regulatorias, como la FDA para el tratamiento de la DA. Se prefiere su utilización para tratamientos a corto plazo (una semana promedio), como opción en exacerbaciones agudas o como puente antes de iniciar otra terapia sistémica.

Cuando la piel está muy dañada, la distribución de los tratamientos tópicos es extremadamente irregular y la administración oral es más segura y controlable. En todas las demás situaciones, los corticoides tópicos son la opción preferida.

En consecuencia, una vez que se ha obtenido la mejoría clínica, es muy importante reducir la dosis gradualmente con el tiempo para minimizar la probabilidad de un efecto rebote.

Ciclosporina

La ciclosporina se ha utilizado típicamente como tratamiento de primer orden en la dermatitis atópica recalcitrante, desempeñando un papel similar al de los corticosteroides; suprime la activación de las células T al inhibir la transcripción de IL-2 y otras citocinas. Es el único fármaco con indicación aprobada por la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) para la DA. La Dosis sugerida es: 2-5 mg/kg/día, dividida en 2 dosis. Monitorear: hipertensión arterial, función renal e

infecciones. No debería utilizarse por más de un año. La aparición (o empeoramiento) de hipertensión arterial o deterioro de la función renal puede llevar a su discontinuación.

Otros medicamentos antimetabolitos como Metotrexate, Azatriopina y Micofenolato de Mofetilo, se han utilizado *off label* (uso no aprobado).

Nuevas líneas de tratamiento (medicamentos biológicos aprobados)

Dupilumab

El Dupilumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano que se dirige a la cadena α común del receptor de IL-4 e IL-13, bloqueando la señalización a través de las 2 citoquinas Th2. Ha demostrado tener un buen perfil de eficacia y seguridad. Se recomienda como una droga con capacidad de modificar la enfermedad para los pacientes con DA moderada a severa en quienes el tratamiento tópico y sistémico ha sido refractario. Entre sus efectos adversos destacan las reacciones locales del fármaco, la conjuntivitis, aunado a su alto costo y falta de estudios en niños limitan su uso. Se administra por inyección subcutánea. La dosificación recomendada para pacientes adultos es una dosis inicial de carga de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida de 300 mg, administrados semana por medio.

Para finalizar dejo a la consideración otras drogas que se vislumbran en el futuro. Anticuerpos monoclonales contra IL -13: Tralokinumab y Lebrikizumab. Inhibidores de fosfodiesterasa 4 (PDE4): Crisaborol tópico, e Inhibidores de la quinasa Janus (JAK): Tofacitinib tópico y Ruxolitinib e inhibidos de JAK 1 y 2 por vía oral: Baricitinib. Inhibidores de células T, Inhibidores de leucotrienos y prostaglandinas, Antagonistas del TRPV1 (el receptor de potencial transitorio de tipo vaniloide 1), entre otros.

Conclusiones

La (DA) es una enfermedad inflamatoria crónica, sistémica y episódica, que ocurre a lo largo de toda la vida y plantea un desafío tanto para los médicos, como para los pacientes que la padecen y sus familiares; especialmente en las formas graves de esta enfermedad, por su importante impacto en la calidad de vida, en la esfera emocional y socioeconómica.

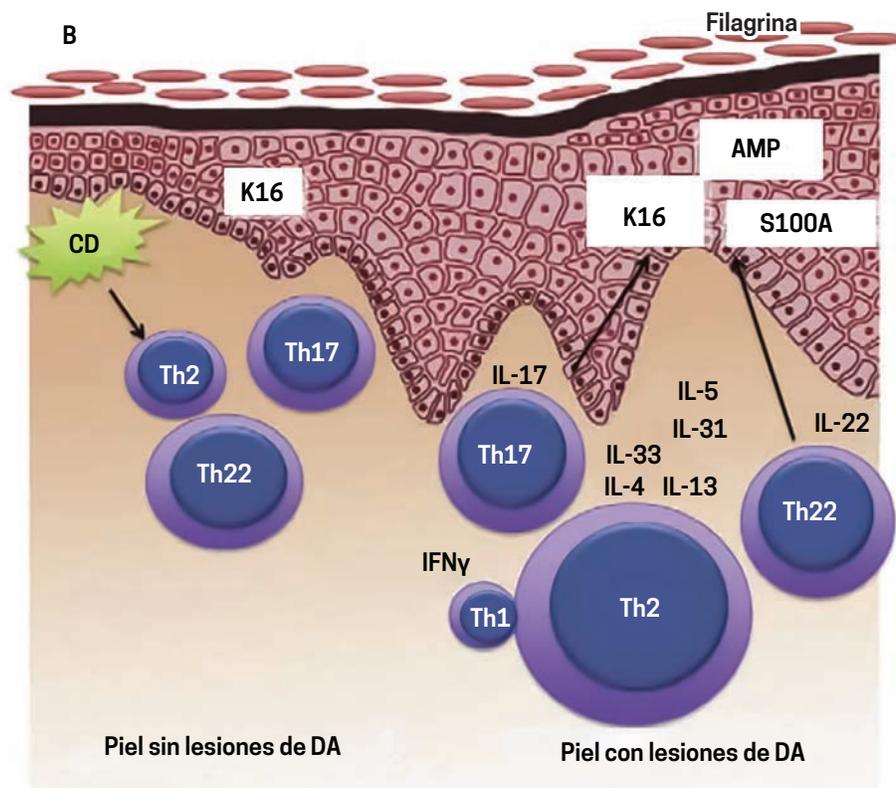
Los esfuerzos deben ir encaminados en realizar un diagnóstico oportuno para poder brindar un abordaje integral al paciente, aunado a constituir una adecuada relación médico/paciente que le permitan integrarse y adherirse a los protocolos preventivos y terapéuticos sugeridos.

Los avances recientes en la comprensión de la fisiopatología, la barrera cutánea y el microbioma, apuestan por opciones terapéuticas cada vez más efectivas que ofrecen luz al presente y futuro de esta enfermedad.

Tabla 1. Criterios Diagnósticos del grupo de Gran Bretaña.

Debe tener	Lesiones cutáneas pruriginosas, (o referencia paterna de rascado) en los últimos 12 meses
Además, ha de presentar 3 de los siguientes hallazgos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Historia de afectación de los pliegues cutáneos: antecubital, huecos poplíteos, cara lateral de tobillos, cuello y zona periorbitaria (pliegue de Dennie Morgan) ▪ Historia personal de asma o rinitis alérgica (o historia de enfermedad atópica en un familiar de primer grado en un paciente <4 años) ▪ Historia de xerosis cutánea generalizada en el último año ▪ Inicio antes de los 2 años de vida (no se utiliza si el niño tiene <4 años) ▪ Inicio antes de los 2 años de vida (no se utiliza si el niño tiene <4 años)

Figura 1. Mecanismos subyacentes en la dermatitis atópica del niño



"Guía argentina para el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica"

Bibliografía

1. Deleanu, D., Nedelea, I. "Biological therapies for atopic dermatitis: An update (Review)". *Experimental and Therapeutic Medicine* 17.2 (2019): 1061-1067.
2. Guías para el Diagnóstico y tratamiento de la Dermatitis Atópica 2019. Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica.
3. Atopic dermatitis: physiopathology and its clinical implications. *Correo Científico Médico (CCM)* 2020; 24(1). <https://www.medigraphic.com/pdfs/correo/ccm-2020/ccm201q.pdf>.
4. https://www.researchgate.net/publication/348606297_Pediatric_Atopic_Dermatitis_Update_on_the_Treatment_Options.
5. G.Garnacho-Saucedo, R. Salido-Vallejo, J.C. Moreno-Giménez. Atopic Dermatitis: Update and Proposed Management Algorithm. *ActasDermo-Sifilográficas*. Vol.104. Pag 4-16. January -February 2013.
6. *PLOS Medicine* | <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002294> May 9, 2017.
7. Dra. Silvia López Vargas; Dra. Erika Núñez Picado; Dra. Génesis Chaverri Padilla. Actualización en dermatitis atópica líneas de tratamiento. *Revista Médica Sinergia* Vol.5 (11), Noviembre 2020.
8. Bin and Leung. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis. *Allergy Asthma ClinImmunol* (2016).
9. Takeshi N.et al Basic and recent advanced en the pathophysiology of atopic dermatitis. *The Journal of Dermatology*. Japanese Dermatological Asociation .Volume 48, February 2021 Pag 130-139.
10. Dra. María de los Ángeles Leyva Montero et al Dermatitis átopica: fisiopatología y sus implicaciones clínicas . *Correo Científico Médico (CCM)* 2020; 24(1).
11. Bruner et al The immunology of Atopic Dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Vol 139, April 2017, Pag 565-576. Elsevier.
12. Escarrer Jaume M, Guerra Pérez MT. Dermatitis atópica. *Protoc diagn ter pediatri*. 2019; 2:161-75.

Urticaria crónica vista por el Alérgologo

Dra. Margarita Olivares, Dr. Jorge Sánchez

Puntos clave:

- La urticaria crónica espontánea es una enfermedad con múltiples mecanismos, donde interviene tanto la inflamación tipo 1 como tipo 2, por lo que comparte rasgos tanto de las enfermedades autoinmunes como alérgicas.
- El conocimiento de estos mecanismos nos brinda la posibilidad de desarrollar nuevas herramientas diagnósticas y tratamientos útiles para la práctica clínica diaria.

Introducción

La Urticaria crónica espontánea (UCE) es una enfermedad de la piel, caracterizada por habones y prurito que aparecen y desaparecen en un periodo mayor de 6 semanas. A pesar de que se ha descrito una diversidad de procesos en la patogénesis de la urticaria, prácticamente todas las vías de inflamación confluyen en la activación de mastocitos y la posterior liberación de histamina, por lo que esta célula juega un papel central en la enfermedad.

En los pacientes con urticaria se han descrito alteraciones de la vía de la coagulación, el complemento, los eosinófilos y el patrón de citocinas. Aunque la mayoría de las investigaciones han evaluado de forma separada estas vías de inflamación, se reconoce que entre ellas hay puntos en común y tienen efectos sinérgicos y pleiotropicos por lo que se espera que se presenten de forma conjunta al menos en la mayoría de pacientes. Buscando mantener un documento breve y práctico, en este capítulo con fines académicos nos enfocaremos en la auto-reactividad mediada por autoanticuerpos IgE e IgG. Este enfoque es útil ya que en la respuesta IgG e IgE aborda mecanismos tanto de inflamación tipo 1 como de tipo 2, por tanto, muestra lo amplio que es la patogénesis de la urticaria desde un punto de vista holístico ya que ambas vías pueden afectar la cascada de la coagulación, el complemento, el patrón de citocinas y la respuesta celular.

El conocimiento de la patogénesis de la UCE puede permitir un mejor abordaje clínico a través del desarrollo de pruebas diagnósticas y tratamientos más específicos, efectivos y con menos riesgos para cada paciente. Con esta intención, el capítulo pretende además resaltar la importancia del estudio molecular en la toma de decisiones clínicas por lo que luego de una presentación de los conceptos moleculares, abordaremos algunas preguntas que pueden tener un interés en su utilidad clínica actual o potencial.

Respuesta humoral. Anticuerpos IgE e IgG contra antígenos humanos

Los pacientes con UCE tienen enfermedades autoinmunes en una frecuencia mayor que la población general (7 a 15% vs 1 a 8%), especialmente aquellas relacionadas con la respuesta humoral como la tiroiditis de Hashimoto, la artritis reumatoide y el lupus ^(1, 2). Igualmente, presentan una mayor frecuencia de eventos asociados a las respuestas mediadas por la inflamación tipo 2 ^(3, 4) y liberación de histamina como la reacción a AINEs y asma ^(5, 6). El descubrimiento de autoanticuerpos IgE e IgG funcionales confirma la hipótesis de que en la UCE hay una respuesta a lo propio y que esta puede ser mediada por diferentes isoformas de autoanticuerpos que describiremos a continuación.

Se ha demostrado que un 30 a 60% de los pacientes con UCE tienen IgG contra antígenos propios. Los más frecuentemente estudiados son la IgG contra la inmunoglobulina (IgE) o el Fc ϵ RI (7, 8) (9, 10); además, estos anticuerpos IgG en modelos *in vitro* pueden activar los mastocitos, basófilos y liberar histamina, apoyando que pueden tener un papel preponderante en la formación de los habones y el prurito característico de la UCE (11). Estos anticuerpos IgG también están presentes en la población sin UCE, aunque en una proporción menor (0 a 25%) (9, 10). Se desconoce si su presencia en los sujetos sin UCE es un hallazgo incidental o tal vez un factor de riesgo para el desarrollo futuro de UCE.

Los anticuerpos IgG contra proteínas de microorganismos son más frecuentes en los pacientes con urticaria (12, 13) especialmente algunas bacterias como el *H. pylori* y algunos parásitos como *Toxocara spp* y *Gardia ssp*, lo que motivó a pensar que estos microorganismos podrían estar relacionados con el inicio de la enfermedad o su perduración en el tiempo. En algunos reportes de casos (no en todos), el tratamiento dirigido contra estos microorganismos reporta una mejora de la urticaria, sin embargo, no se han realizado estudios que comprueben esta hipótesis y por tanto su relevancia clínica aún está en discusión.

Los pacientes con UCE tienen una concentración mayor de IgE total y también una mayor frecuencia de atopia (14-16) sustentando una inflamación tipo 2. Además, hay autoanticuerpos IgE contra autoantígenos tiroideos como la tiroperoxidasa (TPO) y la tiroglobulina en el 15 a 40% de los pacientes con UCE (17-20), lo que se ha descrito como una reacción "autoalérgica" (21). Varios estudios *in vitro* muestran que los anticuerpos IgE pueden contra TPO, factor tisular, IL24, pueden inducir la activación de mastocitos y basófilos (19, 22-24). Además, un estudio reciente (20) demostró que la inoculación de TPO en la piel de pacientes con UCE e IgE anti-TPO puede inducir la formación de habones en la piel; adicionalmente, esta reacción podía reproducirse en sujetos sanos si había una transferencia pasiva de suero con IgE anti-TPO a nivel subcutáneo. Vale anotar que, aunque el número de autoanticuerpos IgE o IgG contra proteínas propias puede hacer a miles (25) es necesario la realización de estudios funcionales para evaluar su relevancia clínica ya que como mencionamos previamente la población general sin urticaria también puede tener algunos de estos anticuerpos.

¿De dónde surgen estos anticuerpos en la Urticaria?

Existen algunas hipótesis para contestar esta pregunta:

- **Pueden surgir de una reactividad cruzada entre alérgenos no humanos provenientes del ambiente (alimentos, aeroalérgenos, microorganismos)** (12, 13, 26-28). La mayor sensibilización a alérgenos del ambiente en los pacientes con UCE apoya esta hipótesis. Sin embargo, un análisis *in silico* comparando antígenos humanos presentes en la UCE (IL24, TPO, Tg) no observó una identidad alta con 23 alérgenos ambientales provenientes de ácaros, epitelios, hongos y pólenes.
- **Pueden surgir de una reactividad cruzada entre antígenos humanos expresados en tejidos no cutáneos que llegan a la piel o tienen reactividad cruzada con proteínas de la piel** (25, 29-31). A favor de esta hipótesis está el hecho que los autoanticuerpos IgE e IgG descritos en la urticaria son de proteínas de baja o nula expresión en piel, por tanto, se esperaría que si tienen un impacto ocurre por su transporte a nivel sérico o por reactividad cruzada con proteínas de la piel. En contra de esta propuesta está la falta de identificación de otros autoantígenos cutáneos con los cuales estas proteínas pudieran tener reactividad cruzada.
- **Las proteínas de la piel son reconocidas directamente como autoantígenos al ser expuestas durante el proceso inflamatorio** (27, 32, 33). Un estudio reciente demostró la presencia de autoanticuerpos IgE contra la peroxidasa de los eosinófilos (EPX) en pacientes con UCE (aceptado, pendiente publicación <https://doi.org/10.4168/aair.2021.13.e56>). Teniendo en cuenta que los eosinófilos infiltran los habones de los pacientes con urticaria, este artículo sugiere que, al liberar sus gránulos preformados, estas proteínas generarían inflamación que causaría la lesión de la piel, pero a la vez facilitaría su reconocimiento por el sistema inmune y la formación de autoanticuerpos en contra de este autoantígeno. Otro punto interesante de este estudio es que la peroxidasa de la Tiroides y eosinófilos tenían

reactividad cruzada, siendo la sensibilización inicialmente al EPX, por lo que podría ser que la IgE anti-TPO sea una consecuencia de la reactividad IgE anti-EPX. En contra de esta hipótesis está que no hay estudios que demuestren que la IgE anti-EPX sea funcional en la activación celular y liberación de mediadores.

Como vemos, cada una de estas hipótesis tiene sus propias particularidades, pero no son mutuamente excluyentes.

¿Cómo podemos usar este conocimiento en la clínica?

La reciente descripción de la IgE anti-IL24 en 90 a 100% de los pacientes con UCE vs menos del 10% de los sujetos sin urticaria, abren la puerta del uso de este autoanticuerpo como prueba diagnóstica confirmatoria en los pacientes que haya duda ⁽²⁵⁾. La presencia o no de IgE anti-TPO e IgG anti-IgE entre otros autoanticuerpos parece definir diferentes endofenotipos de pacientes ^(28, 34-37); los que tiene IgE anti-TPO se asocian más frecuentemente con reacción con AINEs, mejor respuesta con el omalizumab y presencia de rinitis o asma. Por el contrario, los que tienen autoanticuerpos IgG se asocian más frecuentemente con presencia de urticaria inducible además de la UCE, mejor respuesta con ciclosporina y menor respuesta con antihistamínicos. Por tanto, estos biomarcadores tienen el potencial de transformar el enfoque clínico en la UCE a nivel del diagnóstico, tratamiento y pronóstico. Actualmente, se viene adelantando una iniciativa global con centros de Colombia, Alemania, Corea del Sur e Italia, que pretende estandarizar estas pruebas para que estén próximamente al alcance de todos los laboratorios clínicos.

Tabla 1. Comorbilidades de los pacientes de acuerdo con el predominio de autoanticuerpos IgE o IgG.

	Autoanticuerpos IgE	Autoanticuerpos IgG
Asma	+++	+
Atopia	+++	+
IgE total	++	+
Reacciones NSAIDs	+++	+
Urticarias inducibles (junto a la UCE)	++	+++
Enfermedades autoinmunes	+	+*
Respuesta a ciclosporina	+++	+++**
Respuesta a omalizumab	+++***	+++

Cada cruz representa la frecuencia encontrada de las enfermedades en estudios previos +: menor de 25% de los pacientes. ++: 25% a 50%. +++:>51%. *aunque la frecuencia de enfermedades autoinmunes parece ser menos del 25% en ambos grupos, algunos estudios sugieren un predominio de su presencia en los pacientes con autoanticuerpos IgG. **algunos estudios sugieren que es mejor en pacientes con autoanticuerpos IgG. *** algunos estudios sugieren que es mejor en pacientes con autoanticuerpos IgG.

Referencias

1. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(5):1307-13.
2. Kim YS, Han K, Lee JH, Kim NI, Roh JY, Seo SJ, et al. Increased Risk of Chronic Spontaneous Urticaria in Patients With Autoimmune Thyroid Diseases: A Nationwide, Population-based Study. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017;9(4):373-7.
3. Sánchez Jorge J, Sánchez A, Cardona R. Prevalence of drugs as triggers of exacerbations in chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2018:0.
4. Sánchez J, Sánchez A, Cardona R. Dietary Habits in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria: Evaluation of Food as Trigger of Symptoms Exacerbation. *Dermatol Res Pract.* 2018;2018:6703052.

5. Sánchez J, Zakzuk J, Cardona R. Evaluation of a Guidelines-Based Approach to the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(1):177-82.e1.
6. Sánchez JM, Ramírez RH, Tamayo LM, Chinchilla CF, Cardona R. [Cold urticaria: case series and literature review]. *Biomedica.* 2011;31(2):168-77.
7. Grattan CE, Francis DM, Hide M, Greaves MW. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy.* 1991;21(6):695-704.
8. Hide M, Francis DM, Grattan CE, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med.* 1993;328(22):1599-604.
9. Ulambayar B, Chen YH, Ban GY, Lee JH, Jung CG, Yang EM, et al. Detection of circulating IgG autoantibody to FcεRIα in sera from chronic spontaneous urticaria patients. *J Microbiol Immunol Infect.* 2017.
10. Lee MF, Lin TM, Liu SW, Chen YH. A rapid method of detecting autoantibody against FcεRIα for chronic spontaneous urticaria. *PLoS One.* 2014;9(10):e109565.
11. Grattan CE. Histamine-releasing autoantibodies in chronic urticaria. *Skin Pharmacol.* 1991;4 Suppl 1:64-70.
12. Yoshimasu T, Furukawa F. Eradication therapy for urticaria with high titers of anti H. pylori IgG antibody. *Allergol Int.* 2014;63(1):37-40.
13. Burak Selek M, Baylan O, Kutlu A, Özyurt M. Toxocara Canis IgG Seropositivity in Patients with Chronic Urticaria. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2015;14(4):450-6.
14. Sánchez J, Amaya E, Acevedo A, Celis A, Caraballo D, Cardona R. Prevalence of Inducible Urticaria in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria: Associated Risk Factors. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(2):464-70.
15. Sánchez-Borges M, Acevedo N, Caraballo L, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. Increased total and mite-specific immunoglobulin E in patients with aspirin-induced urticaria and angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20(2):139-45.
16. Sánchez J, Zakzuk J, Cardona R. Prediction of the Efficacy of Antihistamines in Chronic Spontaneous Urticaria Based on Initial Suppression of the Histamine- Induced Wheal. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016;26(3):177-84.
17. Kolkhir P, Metz M, Altrichter S, Maurer M. Comorbidity of chronic spontaneous urticaria and autoimmune thyroid diseases: A systematic review. *Allergy.* 2017;72(10):1440-60.
18. Altrichter S, Peter HJ, Pisarevskaja D, Metz M, Martus P, Maurer M. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase--a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? *PLoS One.* 2011;6(4):e14794.
19. Shin YS, Suh DH, Yang EM, Ye YM, Park HS. Serum Specific IgE to Thyroid Peroxidase Activates Basophils in Aspirin Intolerant Urticaria. *J Korean Med Sci.* 2015;30(6):705-9.
20. Sánchez J, Sánchez A, Cardona R. Causal Relationship Between Anti-TPO IgE and Chronic Urticaria by. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019;11(1):29-42.
21. Nuzzo V, Tauchmanova L, Colasanti P, Zuccoli A, Colao A. Idiopathic chronic urticaria and thyroid autoimmunity: Experience of a single center. *Dermato-endocrinology.* 2011;3(4):255-8.
22. Ye YM, Yang EM, Yoo HS, Shin YS, Kim SH, Park HS. Increased level of basophil CD203c expression predicts severe chronic urticaria. *J Korean Med Sci.* 2014;29(1):43-7.
23. Concha LB, Chang CC, Szema AM, Dattwyler RJ, Carlson HE. IgE antithyroid antibodies in patients with Hashimoto's disease and chronic urticaria. *Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies.* 2004;25(5):293-6.
24. Hatada Y, Kashiwakura J, Hayama K, Fujisawa D, Sasaki-Sakamoto T, Terui T, et al. Significantly high levels of anti-dsDNA immunoglobulin E in sera and the ability of dsDNA to induce the degranulation of basophils from chronic urticaria patients. *International archives of allergy and immunology.* 2013;161 Suppl 2:154-8.
25. Schmetzer O, Lakin E, Topal FA, Preusse P, Freier D, Church MK, et al. IL-24 is a common and specific autoantigen of IgE in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2017.
26. Cuevas Acuña M, López García A, Paz Martínez D, Galindo García J, Papaqui Tapia S, Garza Yado ML, et al. [Frequency of Helicobacter pylori infection in patients with chronic urticaria of Puebla University Hospital]. *Rev Alerg Mex.* 2006;53(5):174-8.
27. Sánchez J, Munera M, Arango J, Cardona R, Puerta L. IgE auto-antibodies to human fatty acid-binding proteins in atopic dermatitis patients. *Current Trends in Immunology.* 2020;21:29-39.
28. Sánchez A, Cardona R, Munera M, Sánchez J. Identification of antigenic epitopes of thyroperoxidase, thyroglobulin and interleukin-24. Exploration of cross-reactivity with environmental allergens and possible role in urticaria and hypothyroidism. *Immunol Lett.* 2020;220:71-8.
29. Lorenzo GD, Mansueto P, Melluso M, Candore G, Cigna D, Pellitteri ME, et al. Blood eosinophils and serum eosinophil cationic protein in patients with acute and chronic urticaria. *Mediators Inflamm.* 1996;5(2):113-5.
30. Kolkhir P, Church MK, Altrichter S, Skov PS, Hawro T, Frischbutter S, et al. Eosinopenia, in Chronic Spontaneous Urticaria, Is Associated with High Disease Activity, Autoimmunity, and Poor Response to Treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019.

31. Matsuoka K, Shitara H, Taya C, Kohno K, Kikkawa Y, Yonekawa H. Novel basophil- or eosinophil-depleted mouse models for functional analyses of allergic inflammation. *PLoS One*. 2013;8(4):e60958.
32. Vanderlugt CL, Miller SD. Epitope spreading in immune-mediated diseases: implications for immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2002;2(2):85-95.
33. Puerta L, Mercado D, Chan S, Jimenez S, Labrada A, Glatz J. Cross-reactivity Between Blo t 13 Allergen and Homologues From the Mite *D. farinae* (Der f 13) and Human FABPs. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009;123:s225.
34. Sánchez J, Sánchez A, Cardona R. Clinical Characterization of Patients with Chronic Spontaneous Urticaria according to Anti-TPO IgE Levels. *J Immunol Res*. 2019;2019:4202145.
35. Türk M, Carneiro-Leão L, Kolkhir P, Bonnekoh H, Buttgerit T, Maurer M. How to Treat Patients with Chronic Spontaneous Urticaria with Omalizumab: Questions and Answers. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(1):113-24.
36. Asero R, Marzano AV, Ferrucci S, Lorini M, Carbonelli V, Cugno M. Co-occurrence of IgE and IgG autoantibodies in patients with chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Immunol*. 2020;200(3):242-9.
37. Ertaş R, Hawro T, Altrichter S, Özyurt K, Erol K, Ketenci Ertaş Ş, et al. Antinuclear antibodies are common and linked to poor response to omalizumab treatment in patients with CSU. *Allergy*. 2020;75(2):468-70.

Urticaria crónica vista por el Dermatólogo

Dr. Federico Olivo

Se define urticaria como síndrome reaccional de piel y mucosas, que se caracteriza por edema y ronchas pruriginosas ocasionadas por edema vasomotor transitorio y circunscrito de la dermis, que dura algunas horas.

Puede ser recidivante y de origen inmunológico. No inmunológico o etiología no bien conocida.

La célula clave en la génesis de urticaria es la célula cebada o mastocito que se encuentra en el tejido conectivo en relación con pequeños vasos las arteriolas y vénulas, su número es de 7,000 mil por milímetros cubico de piel.

El edema de la epidermis superficial expresada por pseudopapulas o habones, purpúricas y transitorias.

Mediadores del mastocito

1. Preformados rápidamente disponibles:

Histamina: Aumenta permeabilidad de las vénulas, provoca prurito y contrae el músculo liso.

Neo sintetizados: metabolitos del ácido araquidónico que es un ácido graso poli saturado presente en la membrana celular del mastocito, que al activarse puede seguir dos vías metabólicas mediadas por enzimas.

Estos mediadores son potentes vasodilatadores y aumentan la permeabilidad

Celular (1,000 a 5,000 mil veces más potente que la histamina).

En cuanto a su epidemiología, la frecuencia en la población general varía de 1 a 2% hasta un 15% por ciento.

Predomina en mujeres de 40 a 50 años de edad.

Y la frecuencia del dermatografismo (trastorno o signo de la urticaria que literalmente significa escritura sobre la piel) es de un 5 por ciento aproximadamente. Generalmente desaparece en un lapso de 30 minutos.

Solo en un 30 % de los pacientes se encuentra una causa identificable. Es común en nuestro país como causa desencadenante el parasitismo intestinal en especial por Endolimax nana.

La urticaria colinérgica predomina después de los 20 años y se observa en 3.9 % a 15.7 % de los pacientes con urticaria en general y en 15.7 a 22.4 % de quienes presentan la forma física.



Etiopatogenia: Puede originarse: por fármacos, alimentos, alérgenos inhalados, infecciones, factores psicológicos, enfermedades generalizadas, sustancias penetrantes y por contacto, picaduras y mordeduras de insectos y artrópodos, procesos que activan el complemento y el depósito de complejos inmunitarios, anomalías genéticas y agentes físicos.

Entre las causas más frecuentes están la ingestión e inyección de productos farmacológicos y químicos en especial antibióticos como la penicilina, analgésicos no esteroideos, laxantes, sedantes, tranquilizantes; conservadores o colorantes de alimentos e infecciones bacterianas focales crónicas.

Las urticarias colinérgicas se desencadenan por el ejercicio o por sobrecalentamiento pasivo (baño caliente) o por tensión emocional.

La roncha se origina por vasodilatación localizada, que suscita aumento de la permeabilidad capilar, dependiente de sustancias como la histamina secretada por las células cebadas y quizás por otras sustancias como cininas, serotonina, prostaglandinas y acetilcolina; la desgranulación de dichas células es activada por factores del complemento, cininas, fármacos y agentes físicos que pueden actuar por reacciones dependientes de Ig E o por mecanismo desconocidos.

Hay atracción de eosinófilos por factores químicos tóxicos que también parecen intervenir en la patogenia de los casos crónicos, lo mismo que neurolépticos como la sustancia P.

En casos crónicos hay aumento de linfocitos cooperadores T4.

La urticaria idiopática crónica puede representar un proceso autoinmunitario.

Alrededor de 50 % de los casos idiopáticos tienen autoanticuerpos liberadores de histamina.

El angioedema sin ronchas puede ser deficiencia de inhibidores C1-esterasa.

Las urticarias crónicas son las que se presentan más de dos meses de duración y se denominan: crónicas y recidivantes.

- a- Físicas
- b- Idiopáticas

Clínicamente: pueden ser circunscritas, diseminada o generalizada; las lesiones son ronchas o habones, es decir, elevaciones de tamaño, forma y número variable.

El dermatografismo o Urticaria facticia: aparecen ronchas lineales o de formas caprichosas al frotar la piel; constituyen 8 a 10% de las urticarias.

Es considerada una forma de urticaria física.

La investigación se orienta según la anamnesis. Pueden ser útiles la biometría hemática, examen general de orina, coprológico seriado, criobrinógenos, reacciones cutáneas, dietas de eliminación, radiografías y pruebas para agentes físicos: como frotamiento de la piel para determinar dermatografismo.



Son cuestionamientos útiles en urticaria:

- a. Tiempo de aparición de las lesiones
- b. Frecuencia y duración de las ronchas
- c. Variaciones diurnas
- d. Tamaño, forma y distribución de las ronchas
- e. Presencia de agioedema
- f. Síntomas: prurito, dolor
- g. Historia familiar, atopia
- h. Inducción por agentes físicos o ejercicios
- i. Medicamentos, inmunizaciones, medicina alternativa
- j. Alimentos
- k. Hábitos de fumar
- l. Tipo de trabajo
- m. Aficiones
- n. Reacciones a insectos
- o. Estrés
- p. Calidad de vida relacionada con la urticaria.

Los síntomas de la urticaria crónica consisten en la **aparición prácticamente diaria de habones o ronchas por todo el cuerpo**, en ocasiones acompañada de angioedema, que consiste en una hinchazón de zonas laxas de la piel como labios o párpados.

Si esta hinchazón es muy intensa, puede producir una deformación completa de la cara. Su duración es de, al menos, dos meses y medio. Produce una importante alteración de la calidad de vida. Las lesiones en la piel aparecen sin interrupción.

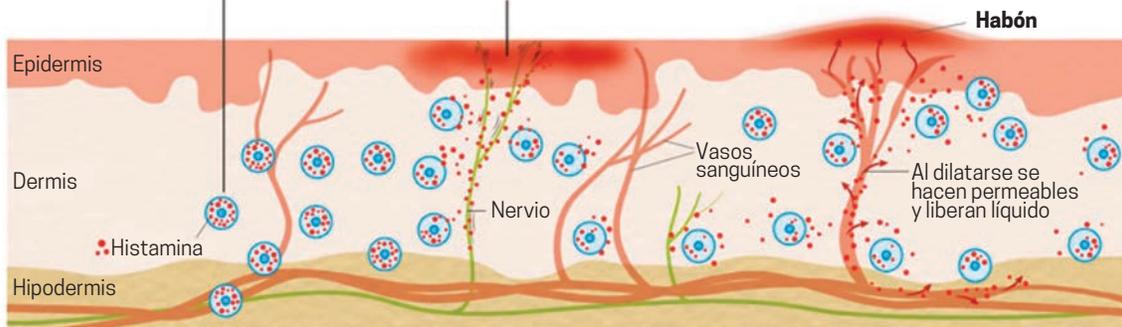
También, aunque de forma mucho menos frecuente, puede inflamarse la lengua o la glotis, lo que provocará dificultad en la respiración y requerirá atención inmediata en un servicio de urgencias.



LA URTICARIA CRÓNICA

Es una enfermedad de la piel que produce erupciones cutáneas en forma de ronchas o habones.

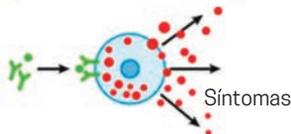
- 1 Los mastocitos y basófilos (células del sistema inmunitario) poseen en su interior gránulos de histamina.
- 2 Si la histamina se libera, estimula las fibras nerviosas de la piel y causa **picor**.
- 3 El contacto con los vasos sanguíneos provoca que estos liberen líquido que se acumula en la piel y provoca **habones**. Si afecta a capas más profundas se produce **angioedema**.



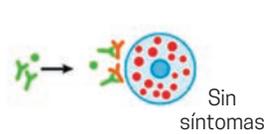
Nuevo tratamiento

Un tratamiento con Omalizumab para el asma severo es eficaz para la urticaria.

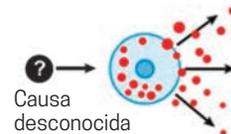
En el asma los mastocitos se activan por anticuerpos (Y) unidos a un alérgeno (•)



El **Omalizumab** (Y) bloquea el anticuerpo e impide la activación del mastocito



En la urticaria no parece que haya activación por anticuerpos



Sin embargo, el Omalizumab resulta eficaz y reduce los síntomas



En un 50% de pacientes hemos podido demostrar que se trata de un mecanismo autoinmune, esto es, el propio organismo activa a las células de la piel que hacen que liberen histamina y se produzca la urticaria.

En cuanto al manejo:

El proceso agudo se trata en una consulta de urgencias con antihistamínicos y según la gravedad del cuadro, con corticoides. Generalmente, un episodio aislado de urticaria aguda sin angioedema, sin repercusión, no requiere una evaluación posterior por parte del médico.

Si la urticaria no mejora, se repite, si ha sido acompañada de una hinchazón importante (con complicación respiratoria) o si se sospecha que el causante ha sido un alimento o un medicamento, requiere un estudio del especialista en alergia.

El tratamiento es eficaz cuando se sigue de una forma constante a pesar de no tener habones.

En la gran mayoría de los casos, tras varios años, la urticaria crónica desaparece por sí sola sin dejar ningún tipo de secuela. La urticaria crónica se trata con antihistamínicos.

Cuando una urticaria crónica se estudia y afronta con paciencia, en la mayoría de los casos se da con el tratamiento eficaz, que permite desarrollar una vida completamente normal y dejar atrás un gran problema.

Bibliografía

1. Greaves M .Chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol.2000; 105(4):664-72.
2. Grattan CEH, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. J Am. Acad Dermatol 2002; 46: 645-57.
3. Olivo Pacheco, Federico Emilio. Piel-Dermatología Clínica Quirúrgica.2007; Cap.18; 283, 284,285 ,286.



rupax®
rupatadina
1mg/ml
Solución Oral

DIBUJANDO NUEVOS HORIZONTES PARA LAS ALERGIAS EN LOS NIÑOS

MEJORANDO SU CALIDAD DE VIDA^{1,2}



PARA USO EXCLUSIVO DEL PROFESIONAL. TODO MEDICAMENTO POSEE EFECTOS SECUNDARIOS. ESTE MEDICAMENTO REQUIERE RECETA MÉDICA.

REGISTRO SANITARIO NICARAGUA: Rupax® 1 mg/ml Solución Oral Reg.No. 01135730115.

Referencias: 1. Potter P, et al. Rupatadine oral solution in children with persistent allergic rhinitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24:144-150. 2. Potter P, et al. Rupatadine is effective in the treatment of chronic spontaneous urticaria in children aged 2-11 years. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27:55-61. 3. Ficha técnica Rupax® Solución Oral.



GRUPO
MENARINI

Centroamérica
y el Caribe



rupax[®]

rupatadina
1mg/ml

Solución Oral



- **Control rápido** y eficaz de los síntomas en **rinoconjuntivitis alérgica y urticaria**.^{1,2}
- Primera evidencia clínica en una gran muestra de niños con **rinitis alérgica (incluyendo persistente)** y **urticaria**.^{1,2}
- **Mejora** significativamente la **calidad de vida** de los niños.^{1,2}
- **Seguro** y bien tolerado.^{1,2}

Cómodo y fácil de administrar³

- Una sola toma al día.³
- Se puede tomar con o sin comida.³
- Agradable sabor a banano.³
- Práctica jeringa dosificadora.³



PARA USO EXCLUSIVO DEL PROFESIONAL. TODO MEDICAMENTO POSEE EFECTOS SECUNDARIOS. ESTE MEDICAMENTO REQUIERE RECETA MÉDICA.

REGISTRO SANITARIO NICARAGUA: Rupax[®] 1 mg/ml Solución Oral Reg.No. 01135730115.

Referencias: 1. Potter P, et al. Rupatadine oral solution in children with persistent allergic rhinitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24:144-150. 2. Potter P, et al. Rupatadine is effective in the treatment of chronic spontaneous urticaria in children aged 2-11 years. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27:55-61. 3. Ficha técnica Rupax[®] Solución Oral.



**GRUPO
MENARINI**

www.menarini-ca.com

Abordaje de las enfermedades alérgicas desde la consulta del Pediatra

Dra. Cándida Jocelyn Domínguez Vargas
Dra. Wendy Araly Bloise Polanco

Introducción

Las enfermedades alérgicas constituyen un grupo de afecciones frecuentes en la consulta pediátrica. En las **últimas décadas su prevalencia ha ido en aumento, siendo una de las causas de mayor morbilidad en niños y adolescentes, en todo el mundo, por lo que ha despertado gran** interés en los últimos años. El aumento en la prevalencia de las alergias se atribuye a cambios en el clima, agresión a nuestra naturaleza (como el calentamiento global), contaminación ambiental, industrialización de nuestros países, hábitos de higiene excesiva, alimentos con aditivos, colorantes y preservantes, entre otras causas⁽¹⁾.

Un gran número de procesos alérgicos no se diagnostican o quedan sujetos a **métodos de autoayuda no supervisados por algún profesional de la salud, en ocasiones corriendo peligro la salud de nuestros pacientes**⁽¹⁾.

Los pilares en el control y tratamiento de los procesos alérgicos en los pacientes pediátricos son la educación del paciente y sus familiares, un adecuado abordaje clínico pediátrico, junto con una historia clínica detallada, completa, minuciosa donde se recopilen datos familiares de suma importancia para poder predecir, relacionar, prevenir y/o tratar posibles alergias en nuestros niños⁽¹⁾.

Historia clínica pediátrica del paciente alérgico

Esta debe incluir datos propios de identidad del paciente: edad, fecha de nacimiento, vía de nacimiento (si nació vía cesárea, lo cual lo predispone más aun a padecer de algún proceso alérgico, o por parto vaginal), qué número de hijo es, si tiene hermanos, si hay historia de asma, rinitis, urticaria, dermatitis, eccema, alguna alergia alimentaria. Si nuestro paciente fue amamantado o usó o usa fórmula maternizada, si es mayor de 6 meses de vida, a qué edad inició la ablactación⁽²⁾.

Con relación a su vivienda es importante saber dónde está ubicada, si comparte habitación con otro miembro de la familia o no, de qué material es su hogar, si es soleada la casa o es húmeda, si es una casa nueva o vieja. Del mismo modo, se debe conocer el clima de la región donde el niño vive, el oficio de sus padres o cuidadores, sus hábitos alimentarios, de higiene, entorno del niño, si tienen algún animal en el hogar⁽²⁾.

En cuanto a la patología alérgica específica, se deben conocer los antecedentes personales de síntomas, historia, tiempo de evolución de los síntomas, forma de inicio de los síntomas, lugar y con qué se relacionan los síntomas, probable relación con la reacción y algún alérgeno⁽²⁾.

Luego la historia clínica se termina con una completa exploración física del niño, minuciosa, donde buscamos los estigmas y/o las lesiones que sugieren enfermedad alérgica, que hacen que nuestro paciente sea llevado por sus familiares a nuestra consulta, para así orientarnos hacia su diagnóstico y brindar el tratamiento ideal⁽²⁾.

Procesos alérgicos más comunes en la edad pediátrica

Atendiendo a la edad, en los primeros meses de vida las **alergias alimentarias son las de mayor incidencia y concretamente la alergia** a las proteínas de leche de vaca. Le siguen otros alimentos como el huevo, los pescados, los mariscos, los frutos secos, frutas frescas (melocotón), cereales, etcétera. Del mismo modo, durante los primeros días de vida del recién nacido, las **alergias cutáneas**, en particular, la dermatitis atópica, surge como la primera patología con la que se inicia la llamada “Marcha atópica”, que no es más que la aparición gradual y progresiva de las manifestaciones alérgicas a lo largo de la vida⁽¹⁾.

En niños más mayores las alergias más habituales son las **respiratorias producidas por inhalantes domésticos**, entre los que se encuentran los ácaros del polvo, los pólenes de árboles, malezas o gramíneas; los epitelios de los animales domésticos y los hongos de la humedad⁽¹⁾.

Dermatitis atópica

La Dermatitis atópica es Atópica (DA) es definida como una dermatosis pruriginosa crónica. Se caracteriza por múltiples exacerbaciones y remisiones que se manifiestan de distintas formas de acuerdo con la edad del paciente.³

Afecta aproximadamente entre 5-20% de los niños del mundo, con una relación mujer/hombre de 1,3:1. La mayor parte de los pacientes (85%) inician su cuadro antes de los 5 años, considerada como la puerta de entrada de la “Marcha alérgica”⁽³⁾.



Diagnóstico

La presentación de la DA varía según la edad del paciente, y sus manifestaciones incluyen: xerosis, eritema, edema, escoriaciones/erosiones, supuración, costras, y hasta liquenificación de la piel⁽³⁾.

El síntoma cardinal, que da un sello distintivo a la DA es el prurito. Todas las manifestaciones clínicas anteriores varían de acuerdo con la edad del paciente y a la cronicidad de las lesiones, siendo más común que comprometa la cara en los lactantes y las zonas flexurales en niños mayores⁽³⁾.

Aproximadamente el 70% de los pacientes con DA tiene una historia familiar positiva de enfermedades atópicas. La probabilidad de desarrollar DA es 2 a 3 veces mayor en los niños con uno de los padres atópico, y esto aumenta de 3 a 5 veces más si ambos padres son atópicos⁽³⁾.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de una DA consisten en: aliviar el prurito, restablecer la barrera cutánea, disminuir inflamación, prevenir infecciones⁽³⁾.

Medidas generales

Educar al paciente y a la familia acerca de la cronicidad de la enfermedad. Baños cortos y agua tibia suave para evitar la sobreinfección de las lesiones. Uso de ropa de algodón (evitar lanas y ropa sintética). Uso de detergente neutro y enjuagar muy bien. No usar suavizantes. No usar colonias ni perfumes. Sacar etiquetas de la ropa, evitando el prurito debido a ellas. Evitar abrigos de lana o sintéticos por el prurito causado por la

sudoración. Evitar contacto directo con pelo de mascotas o plumas de aves. Evitar peluches, alfombras, polvo, pólenes y pastos⁽³⁾.

Medicamentos

Antihistamínicos: sirven para controlar el prurito intenso, sobre todo cuando las lesiones se encuentran liquefificadas. Preferiblemente los de 1ra generación, dado el efecto sedante que tienen⁽³⁾.

Corticoides Tópicos (CT): a pesar de que no existe una revisión sistemática de alta calidad metodológica la mayoría confirman la utilidad de los corticoides tópicos, solos o en combinación con antibióticos (gentamicina, ácido fusídico) en el tratamiento de exacerbaciones de la DA⁽³⁾.

Antibióticos orales/parenterales: sobre todo aquellos que cubran *Stafilococo aureus* (ej.: Dicloxacilina) en el caso de brotes infecciones (lesiones impetiginizadas)⁽³⁾.

Restablecedores de la barrera cutánea: preparados hidratantes, de acuerdo con su forma de presentación incluye: cremas, ungüentos (más grasosos que las cremas), lociones (mayor contenido de agua), aceites y geles. Estos deben aplicarse no más de 10 minutos luego del baño.

De acuerdo con su composición tenemos: Emolientes: que lubrican y suavizan la piel. Contienen glicol, gliceril esterato y esteroides de soya. Agentes oclusivos: que crean una capa que retarda evaporación del agua. Por ejemplo: Petrolato, dimeticona, aceite mineral. Humectantes atraen y mantienen el agua y son aquellos que contienen: glicerol, ácido láctico y urea⁽³⁾.

*No se recomienda el uso de drogas inmunosupresoras en dermatitis atópica en niños, dada la toxicidad hepática y renal de las mismas⁽³⁾.

Rinitis alérgica



La rinitis alérgica (RA) es un problema global de salud pública. Su elevada prevalencia, la existencia de enfermedades comórbidas, la afectación de la calidad de vida del paciente y los elevados gastos sanitarios que ocasiona, son razones suficientes para considerarla como una de las enfermedades de más alto impacto sanitario. No obstante, a menudo es una enfermedad soslayada y por consiguiente subdiagnosticada y mal tratada, a pesar de que se encuentra entre las principales enfermedades crónicas de la infancia⁽⁴⁾.

Aunque la rinitis alérgica usualmente no es una enfermedad severa que comprometa la vida de quienes la padecen, puede comprometer la calidad de vida afectando el desempeño escolar, la vida social por alteración de los patrones del sueño, fatiga y disminución de la capacidad de concentración mental en el niño⁽⁴⁾.

La rinitis alérgica se define clásicamente como un proceso inflamatorio de la mucosa nasal, caracterizado clínicamente por períodos de obstrucción, hipersecreción, prurito y estornudos. Este proceso inflamatorio, cuando es mediado por un mecanismo de hipersensibilidad tipo I (IgE dependiente), es considerado de etiología atópica, dentro de sus síntomas característicos están: prurito nasal, rinorrea serosa, estornudos en salva, obstrucción nasal⁽⁴⁾.

Es una patología que presenta una elevada comorbilidad. A continuación, se describen las asociaciones más frecuentes:

- **Sinusitis:** el complejo osteomeatal es la vía de drenaje en el meato medio de los senos maxilares, etmoidales anteriores y frontales, lo que desde la perspectiva anatómica establece una íntima correlación entre la rinitis y la sinusitis al punto de denominar los procesos inflamatorios de la vía aérea superior como rinosinusitis. Algunos estudios sugieren que las sinusitis es la complicación más común de la rinitis alérgica, que entre el 25 al 40% de los pacientes con rinitis padecen sinusitis y que el 80% de las sinusitis crónicas bilaterales padecen enfermedad alérgica⁽⁴⁾.
- **Otitis media serosa:** es una patología frecuente en niños con escasa sintomatología, que lleva a una progresiva hipoacusia con disminución del rendimiento general del paciente⁽⁴⁾.
- **Asma:** la rinitis alérgica y el asma son enfermedades comórbidas con características similares. Su interrelación está sostenida por evidencias epidemiológicas, anatomo-fisiológicas, inmunopatológicas, clínicas y terapéuticas⁽⁴⁾.
- **Conjuntivitis alérgica:** a menudo asociada con la RA, presentando una intensidad variable, los síntomas más frecuentes son: eritema conjuntival, lagrimeo y prurito ocular intenso tras la exposición al alérgeno responsable. Existen otros subtipos de conjuntivitis, también asociadas a la atopia⁽⁴⁾.

Diagnóstico

La historia clínica, a partir del análisis de los síntomas cardinales y el examen físico de la vía aérea superior, asociados a los exámenes *in-vivo* o *in-vitro* orientados a la detección de IgE específica, se constituyen como elementos esenciales en la rinitis alérgica⁽⁴⁾.

En el examen físico de un paciente, para diagnosticar rinitis alérgica, debemos buscar los siguientes signos: surco nasal, cianosis infraorbitaria, mucosa nasal **pálida**, cornetes edematizados⁽⁴⁾.

Se demostró que la presencia de tres de los cuatro síntomas cardinales y el hallazgo de mucosa nasal pálida y cornetes edematosos en la rinoscopia anterior se asocian significativamente con respuesta a los aeroalérgeno⁽⁴⁾.

Pruebas cutáneas de lectura inmediata: las pruebas cutáneas (prick test) son el principal medio de diagnóstico etiológico de la rinitis alérgica, son realizadas en la consulta del alergólogo. Las pruebas "*in vitro*" determinación de IgE específica, permiten confirmar el diagnóstico de las pruebas alérgicas y arrojar un valor numérico que pudiera demostrar la gravedad de la sensibilización⁽⁴⁾.

Tratamiento de la Rinitis alérgica

El tratamiento tiene por objetivo el control de los síntomas y la mejoría de la calidad de vida del niño. Se fundamenta en cuatro pilares: a. Educación. b. Control ambiental. c. Tratamiento farmacológico. d. Tratamiento inmunológico⁽⁴⁾.

- **Educación:** La adecuada información al niño y su familia favorecen el cumplimiento de la terapéutica de esta enfermedad crónica⁽⁴⁾.
- **Control ambiental de los aeroalérgenos:** principio fundamental en el tratamiento de la rinitis alérgica. Disminuir la exposición a los alérgenos, sobre todo los del dormitorio, favorece el control sintomático y disminuye la necesidad de tratamiento farmacológico⁽⁴⁾.
- **Tratamiento farmacológico:** Las posibilidades terapéuticas en este nivel son múltiples y su elección y asociación son dependientes de la severidad del cuadro clínico del niño⁽⁴⁾.

Los grupos de fármacos para tener en cuenta son:

I. Antihistamínicos orales o tópicos: los antihistamínicos de segunda generación (loratadina, desloratadina, levocetirizina etc. (bloqueantes del receptor H1) son los fármacos de la primera línea de la rinitis intermitente leve a severa. Pueden ser utilizados a partir de los 2 años de edad⁽⁴⁾.

II. Corticoesteroides tópicos: Los corticoesteroides tópicos también se constituyen en una estrategia terapéutica de primera línea. Actúan disminuyendo el infiltrado celular y la liberación de mediadores químicos en el epitelio respiratorio de la vía aérea superior. Es importante, al indicar un corticoide tópico, tener en cuenta la dosis diaria total que recibe el niño, teniendo en cuenta que la biodisponibilidad es dependiente de la dosis, y que esta es mayor cuando es aplicada en la vía aérea superior. Entre los más utilizados tenemos: Dipropionato de Beclometasona, Budesonida, Propionato de Fluticasona, Mometasona y Acetónida de triamcinolona⁽⁴⁾.

III. Otros: descongestivos, anticolinérgicos y antileucotrienos. Los descongestivos deben ser usados con cautela por sus efectos adversos sobre todo en niños pequeños. Los antileucotrienos pueden ser tenidos en cuenta en el tratamiento de la rinitis alérgica, sobre todo cuando esta se asocia al asma bronquial⁽⁴⁾.

IV. Tratamiento inmunológico: lo realiza el alergólogo, por medio de la aplicación sublingual y/o subcutánea de inmunoterapia con alérgenos específicos, en aquellos casos donde no hay respuesta clínica suficiente con los medicamentos convencionales y/o el paciente comienza a presentar síntomas de asma⁽⁴⁾.

Conjuntivitis alérgica

La conjuntivitis alérgica es una inflamación conjuntival aguda, intermitente o crónica, causada normalmente por alérgenos aéreos. Es habitual la rinitis concomitante. Muchos pacientes tienen otras enfermedades atópicas como dermatitis atópica o asma⁽⁴⁾.

El diagnóstico es clínico. Sus síntomas incluyen prurito ocular bilateral leve a intenso, lagrimeo, secreción acuosa o filante, fotosensibilidad, hiperemia conjuntival y edema palpebral (en casos crónicos). El prurito crónico puede producir frotamiento palpebral crónico, hiperpigmentación periocular y dermatoblefaritis.⁴



Según la etiología puede ser: **Estacional (conjuntivitis de la fiebre del heno) se debe a esporas de hongos o pólenes de árboles, hierbas o arbustos transmitidos por el aire. Tiende a alcanzar su pico en primavera, a final del verano o principio del otoño y desaparece durante los meses invernales, según el ciclo vital de la planta responsable.** **Perenne (conjuntivitis atópica, queratoconjuntivitis atópica) se debe a** alérgenos de ácaros del polvo, caspa de animales u otros alérgenos no estacionales. Estos alérgenos, sobre todo en ambientes domésticos, tienden a causar síntomas durante todo el año⁽⁴⁾.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con:

Conjuntivitis infecciosas:

- **Conjuntivitis virales:** especialmente por adenovirus. Cursan sin prurito, se palpan adenopatías preauriculares, en la secreción ocular hay células mononucleares en lugar de eosinófilos⁽⁴⁾.
- **Conjuntivitis bacterianas:** ausencia de prurito, secreción purulenta en lugar de serosa, en el frotis conjuntival se objetivan polimorfonucleares y bacterias⁽⁴⁾.

- **Conjuntivitis por *Chlamydia trachomatis*:** por la clínica, en ambas se encuentran cuerpos de inclusión en los raspados conjuntivales⁽⁴⁾.
- **Conjuntivitis Vernal:** la secreción es espesa y pegajosa, se objetiva hipertrofia papilar marcada y/o manchas de Tantras. Es más común en varones de entre 5 y 20 años con antecedentes de *eczema*, *asma* o **alergias estacionales. La queratoconjuntivitis vernal reaparece típicamente cada primavera y se atenúa en el otoño y en invierno. Muchos niños superan la enfermedad a principios de la vida adulta.** En el 3 al 11% de los pacientes, se desarrolla una **úlceras corneal**, que causa dolor y mayor fotofobia⁽⁴⁾.
- **Conjuntivitis por cuerpos extraños y/o abrasión y/o úlceras corneales:** pueden excluirse tiñendo el ojo con fluoresceína y examinándolo bajo ampliación con una buena luz focal⁽⁴⁾.

Tratamiento

Medidas preventivas:

Minimizar la presencia de alérgenos en el hogar como pueden ser los **ácaros de polvo**, los hongos o los animales domésticos, si se han identificado como causa de la conjuntivitis alérgica en el menor. En este sentido, se debería evitar el uso de alfombras, reducir la humedad y la temperatura, ventilar durante el menor tiempo posible y procurar extremar la limpieza. Consultar los calendarios de polinización: si la causa de la alergia son los pólenes **se deberán consultar los índices de polinización y las temporadas en las que las plantas originarias** polinizan para evitar, en la medida de lo posible, la permanencia o estancia en lugares donde abundan estas plantas. Usar gafas de sol para evitar el contacto con posibles alérgenos o incluso reducir la fotofobia. Reducir el uso de contaminantes ambientales como ambientadores, aerosoles, tabaco, etc.⁽⁴⁾.

Medicamentos:

Se suelen utilizar ciclos cortos (5-7 días) de colirios antihistamínicos, con estabilizadores del mastocito o cromonas, y para casos más agresivos o resistentes se pueden utilizar colirios con esteroides. De igual manera, se puede acompañar el tratamiento tópico con el uso de antihistamínicos por vía oral⁽³⁾.

En caso de que el pediatra lo considere necesario se administrará también un tratamiento preventivo **con el objetivo de reducir la intensidad y frecuencia de los síntomas. Por otro lado, deben seguirse una serie de medidas de prevención encaminadas, en primer lugar, a evitar el contacto del niño con las sustancias que le producen los síntomas**⁽³⁾.

Alergias e intolerancias alimentarias

Las reacciones adversas a los alimentos se refieren a reacciones exageradas frente a alimentos, independientemente del mecanismo inmunológico subyacente⁽⁵⁾.

Clasificación*

En la clasificación debemos diferenciar las reacciones tóxicas y no tóxicas. Las primeras dependen del alimento y no del individuo, se origina a causa de la ingesta de una sustancia dañina, ya sea del propio alimento, generada por el mismo o añadida a esta, por ejemplo, los restos de pesticidas en vegetales utilizados en la dieta de nuestros niños, pudiendo provocar toxiinfecciones alimentarias, como gastroenteritis, y puede en ocasiones manifestarse de forma similar a las reacciones alérgicas. De igual modo, intoxicaciones de causas parasitarias, virales bacterianas o sus toxinas (Triquinosis, *Stafilococo aureus*, Botulismo etc.).

Las reacciones adversas no tóxicas, dependen del individuo y se dividen en: intolerancias (producidas por mecanismos inmunológicos) y alergias (producidas por mecanismos inmunológicos)⁽⁵⁾.

Las intolerancias se deben al alimento, pero no participa el Sistema Inmune. Es una incapacidad para metabolizar un determinado componente del alimento. Se clasifican en: **Enzimáticas:** son intolerancia a los azúcares causadas por un déficit enzimático (ej. Malabsorción de hidratos de carbono por deficiencia de lactasa, sacarasa, etc.). **Farmacológicas:** son causadas por múltiples compuestos en los alimentos, con actividad farmacológica, como cafeína, salicilatos etc. Indeterminadas: su mecanismo es desconocido, como son las reacciones adversas a los aditivos⁽⁵⁾.

*Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI).

Reacciones alérgicas alimentarias

Las alergias alimentarias han ido en aumento en toda la población infantil y adolescente, incluyendo alergias alimentarias graves y potencialmente mortales (Anafilaxia). Son muchos los factores que pueden aumentar el riesgo de padecer alergias alimentarias y su manejo se basa principalmente en la educación de los familiares de nuestros pacientes y en la administración adecuada de medicación en caso de emergencia.⁶

La alergia alimentaria es una reacción de hipersensibilidad iniciada por un mecanismo inmunológico (mediada por IgE, linfocitos T o mixta) inadecuadamente contraída a causa de la presencia en los alimentos de uno o varios alérgenos, que llegan al sistema inmune por distintas vías: la respiratoria si es inhalado, la digestiva al ingerirlo o por contacto a través de la piel⁽⁶⁾.

La alergia alimentaria es mucho más común en niños con dermatitis atópica, variando de un 20 a un 80%, pero se acepta que se produce cerca de un 30% de los casos y se considera la principal causa de anafilaxia en niños de 0-14 años. Además, la alergia alimentaria tiene un gran impacto sobre la calidad de vida de los niños⁽⁶⁾.

Síntomas asociados a las alergias alimentarias

Los síntomas causados por la ingesta de los alimentos al que se presenta una reacción alérgica son múltiples, y la reacción no depende tanto de la cantidad ingerida como de la especificidad del antígeno, de la edad, las infecciones, predisposición genética, situaciones de estrés, el lugar donde tenga lugar la exposición del antígeno⁽⁶⁾.

Debemos tener en cuenta que en nuestros niños un mismo alimento puede producir diferentes síntomas en distintos pacientes y aun en el mismo, y la intensidad de los síntomas varía desde leves a muy graves, siendo las reacciones más comunes, las cutáneas, digestivas y respiratorias⁽⁶⁾.

Las manifestaciones cutáneas son las respuestas menos graves, pero son las más llamativas y las más comunes. Las exacerbaciones de la dermatitis atópica como: el enrojecimiento facial, el eccema del cuero cabelludo (costra láctea) o en flexuras de la nuca, antebrazos, axilas etc. o el prurito generalizado que, también aparece junto a los habones evanescentes en la urticaria, o el angioedema de labios, párpados, lengua, genitales y, en casos más graves, la úvula y/o la epiglotis⁽⁶⁾.

Las manifestaciones digestivas, en el tracto gastrointestinal, suelen cursar con regurgitación en lactantes, vómitos, epigastria, cólicos, diarreas sanguinolentas o no, aunque lo más común es que estén acompañadas de otros síntomas como síntomas respiratorios.⁶

Los problemas respiratorios asociados a alergias alimentarias cursan con rinoconjuntivitis, otitis, sinusitis, tos irritativa, congestión nasal, asma y en caso más grave edema de glotis⁽⁶⁾.

La manifestación más grave de la alergia alimentaria es la anafilaxia, ya que puede poner en peligro la vida del paciente. La sintomatología típica es la obstrucción inflamatoria aguda de vías aéreas superiores, urticaria, angioedema e hipotensión⁽⁶⁾.

Las intolerancias alimentarias son más comunes y el inicio de los síntomas suele ser más lento, y pueden aparecer horas después de ingerir los alimentos, o incluso el día siguiente. Los síntomas varían dependiendo del tipo de intolerancia alimentaria y las más comunes son a la lactosa y la fructosa⁽⁶⁾.

Alimentos que producen alergias alimentarias

En la actualidad, una gran proporción de niños presenta clínica de alergia a alimentos, más manifiesta en los países industrializados. Se ha descrito un pico de prevalencia del 6 al 8% hacia el año de edad, que va disminuyendo progresivamente hasta el final de la infancia y se estabiliza, en la misma proporción descrita para la edad adulta, alrededor del 3-4%.⁶ La prevalencia de la alergia alimentaria primaria parece permanecer estable pero la prevalencia de reacciones por reactividad cruzada va en aumento⁽⁶⁾.

Se ha observado que más de 120 alimentos pueden causar alergias, en todo el mundo, la mayoría de las alergias en niños (lactantes) hasta la adolescencia se deben a la leche, sus derivados y al huevo, en niños preescolares, hasta la adolescencia, frutos secos, incluyendo el maní, los pescados y mariscos, frutas, hortalizas y legumbres. Hasta una tercera parte de los niños con alergia a alimentos presentan reacciones adversas con más de un alimento⁽⁶⁾.

Los alimentos implicados en las reacciones alérgicas también varían según la edad; así en los 2 primeros años de vida la leche de vaca es el alimento más frecuente como causa de reacción alérgica, seguido por el huevo; durante la primera infancia ya aparecen otros alimentos, como el trigo, la soja, los cacahuets y frutos secos, el pescado y el marisco; a partir de finales de la primera década de la vida o en la segunda década los alimentos vegetales adquieren gran importancia como causantes de reacción alérgica. Los alimentos implicados en las reacciones alérgicas también varían dependiendo de los hábitos alimentarios de cada región⁽⁶⁾.

En los lactantes que presentan una dermatitis atópica de moderada a grave debe efectuarse un estudio de posible implicación de un alimento, inclusive si están alimentados con lactancia materna exclusiva. Los niños que presentan una esofagitis eosinofílica, enterocolitis o proctocolitis alérgica también son candidatos al estudio de alergia a alimentos⁽⁶⁾.

Diagnóstico

Para que se pueda desarrollar una reacción alérgica se necesita la interacción de una serie de factores, como la predisposición genética del huésped, contacto con el alérgeno y factores ambientales, que dependen de la interacción antígeno individuo. No existen criterios claros para el diagnóstico de las alergias alimentarias. Debemos de tener en cuenta la historia clínica detallada y la evolución del paciente, así como saber cuándo referir el paciente a la consulta del alergólogo⁽³⁾.

Tratamiento

El manejo de las alergias alimentarias, consiste en la educación de los padres y familiares y del mismo paciente, para evitar la ingesta del alérgeno responsable (lo que en niños es muy difícil) e iniciar terapia si se ingiere, podemos optar por, la dieta de eliminación completa del causante de la alergia, lo cual es complicado, ya que hay alimentos que pueden ocasionar reacción cruzada y que también deben de evitarse, por ejemplo en niños con alergia a un determinado fruto seco por ej. almendra, nueces, pistacho deben evitar todos los frutos secos a menos que la sensibilidad sea descartada por una prueba controlada⁽³⁾.

La eliminación del alimento no tiene por qué ser definitiva, ya que la sensibilización a los alimentos puede cambiar a lo largo del tiempo o en algunos casos no. La alergia a la leche y al huevo a menudo desaparece en los 4-6 primeros años, pero la alergia al maní, frutos secos o mariscos no suele desaparecer, suele persistir en la edad adulta⁽³⁾.

Cuando se presenta una alergia a la leche de vaca en lactantes, debemos tomar en consideración dietas alternativas como dietas a base de leche extensa o parcialmente hidrolizada, aunque no hay conclusión sobre su eficacia por lo que se debe de administrar bajo control médico. Las fórmulas de soya tienen buena tolerancia, sin embargo, tampoco se ha demostrado que prevenga la alergia a la leche de vaca⁽³⁾.

Asma en niños



El Asma es una de las principales enfermedades crónicas de la infancia, por su elevada prevalencia y por su coste socio-sanitario. Es una enfermedad heterogénea caracterizada por una serie de hallazgos clínicos que reflejan la presencia de una obstrucción crónica, difusa y fluctuante o reversible de la vía aérea inferior, generalmente de naturaleza inflamatoria⁽⁷⁾.

El asma en los niños es responsable de un grado importante de absentismo escolar (5-7 días escolares perdidos por niños y año), siendo además la causa más frecuente de ingreso en los hospitales infantiles⁽⁷⁾.

Es característico del asma la remisión de los síntomas de forma espontánea o tras tratamiento con broncodilatador. También apoya al diagnóstico de asma el hecho de una variabilidad estacional y tener antecedentes personales o familiares de atopia (enfermedad alérgica)⁽⁷⁾.

La mayor gravedad del asma y la sensibilización a alérgenos en los primeros años son algunos marcadores de persistencia del asma en edades posteriores⁽⁷⁾.

A pesar de que los alérgenos son conocidos como causa de exacerbación asmática, su papel específico en el desarrollo del asma no está enteramente resuelto. Los ácaros son la causa más importante de alergia respiratoria. Pero algunos estudios sobre grupos de edad similares muestran que la sensibilización a los alérgenos de los ácaros del polvo, epitelios del gato, del perro y los hongos ambientales como la *Alternaria* y el *Aspergillus*, son factores independientes de riesgo para los síntomas del asma en el niño de más de 3 años. No obstante, la relación entre exposición a alérgenos y sensibilización en niños no es sencilla⁽⁷⁾.

El virus respiratorio sincitial (VRS) y virus parainfluenza ocasionan una variedad de síntomas muy similares al fenotipo asmático. Estudios prospectivos a largo plazo en niños hospitalizados con diagnóstico de VRS han mostrado que, aproximadamente, el 40% continuará con sibilantes o tendrán asma en el futuro. Por otro lado, la evidencia también indica que ciertas infecciones respiratorias tempranas, como el sarampión, pueden proteger del desarrollo posterior de asma. Respecto a las infecciones parasitarias, aunque en general no protegen contra el asma, la infección por anquilostoma puede reducir el riesgo⁽⁷⁾.

Más de la mitad de los niños con asma comienzan sus síntomas durante los primeros años de vida. La asociación más fuerte es con la atopia materna, que es un importante factor de riesgo para la aparición de asma durante la infancia y de sibilancias recurrentes que persisten durante toda la infancia. La atopia se encuentra presente en la mayoría de los niños con asma de más de 3 años de edad y una elevada inmunoglobulina E específica (IgE) para trigo, clara de huevo, o alérgenos inhalantes como: los ácaros del polvo y la caspa de gato son predictores de asma en la infancia tardía, sin embargo, ninguna intervención se ha mostrado eficaz hasta el momento para prevenir el desarrollo de asma o modificar su curso a largo plazo. Una gran proporción de niños por debajo de los 5 años van a padecer de episodios de sibilancias recurrentes. Estos están habitualmente

asociados a la infección del tracto respiratorio superior, ocurriendo en esta edad alrededor de 6 a 8 veces por año⁽⁷⁾.

En todo niño en el que se sospeche un asma bronquial hay que realizar la espirometría basal y con broncodilatador para demostrar que la obstrucción de la vía aérea es reversible (característica del asma). Cuando el diagnóstico clínico de asma no es claro, se realiza una prueba de provocación inespecífica (con ejercicio, metacolina, etc.), con el fin de desencadenar los síntomas y poder objetivarlos. Variabilidad estacional y tener antecedentes personales o familiares de atopia, otras pruebas de laboratorio, como la tasa de IgE sérica (característica del paciente atópico) nos apoyan el diagnóstico de asma en niños, la atopia se relaciona con la gravedad del asma, los varones están más predispuestos al asma infantil, aunque esta tendencia se iguala en la adolescencia, con la radiografía de tórax y senos y otras determinaciones nos ayudan a descartar otras patologías⁽⁷⁾.

La prevención se puede hacer evitando o previniendo la sensibilización en niños de riesgo atópico, evitando la reexposición al alérgeno, si es posible (animales domésticos, alimentos, etc.) o reduciendo la exposición con medidas de control ambiental⁽³⁾.

En el tratamiento farmacológico existen tres grupos de fármacos: los que impiden que se liberen las sustancias responsables de la reacción alérgica; los que disminuyen la inflamación de la mucosa (antiinflamatorios), como los corticoides; y fármacos que disminuyen la obstrucción bronquial, como los broncodilatadores. La mayoría de estos fármacos se administran por vía inhalada, más efectiva y con menos efectos secundarios⁽³⁾.

El tratamiento con inmunoterapia (vacunas) consiste en administrar dosis progresivamente crecientes del alérgeno al que el paciente está sensibilizado para crear una tolerancia inmunológica frente al mismo⁽³⁾.

La educación del paciente y de los padres del niño asmático es básico en la medicina clínica preventiva. Es fundamental que conozcan su enfermedad, signos y síntomas, uso de los fármacos, desencadenantes, etc.⁽³⁾.

Alergia a la picadura de insectos

En la población infantil, especialmente en la época estival, son frecuentes las picaduras de insectos. Estas pueden llegar a producir reacciones alérgicas, algunas graves, creando gran alarma entre los padres, y constituyen un motivo frecuente de consulta al pediatra de atención primaria⁽⁸⁾.

La reacción por picadura de himenóptero (avispa, abeja, hormiga) puede variar desde una reacción local (afectación de una extremidad) hasta un cuadro de anafilaxia que puede producir la muerte⁽⁸⁾.

Las picaduras por dípteros (mosquitos, moscas y tábanos) son también un motivo frecuente de consulta entre los pacientes pediátricos. La reacción que producen es más leve que las producidas por picadura de himenópteros y no suelen corresponderse con una reacción alérgica mediada por inmunoglobulina E (IgE) específica⁽⁸⁾.

Los insectos que más frecuentemente pican a los niños son los mosquitos y los más peligrosos, por las reacciones de hipersensibilidad que pueden producir, los himenópteros (avispa, abeja y hormiga). Otros insectos, como tábanos, pulgas, orugas (procesionaria del pino) y arañas, también pueden producir reacciones de hipersensibilidad.⁸

Las reacciones se dividen en dos tipos: inmunológicas (o alérgicas) y no inmunológicas. Las primeras son las comúnmente llamadas “reacciones alérgicas” y están mediadas por IgE y pueden afectar a una zona concreta (reacción local) o generalizarse (reacción sistémica)⁽⁸⁾.

Las reacciones locales suelen consistir en eritema, inflamación, dolor y prurito de la zona donde ha ocurrido la inoculación del veneno. Las reacciones generalizadas o sistémicas son aquellas que afectan a varios órganos u aparatos y que pueden adquirir tal gravedad que pueden llegar a comprometer la vida (anafilaxia)⁽⁸⁾.

Como tratamiento podemos citar: elevar el brazo o la pierna afectada y aplicar hielo o una compresa fría para reducir la inflamación y el dolor puede ser útil en un primer momento. Para evitar infecciones secundarias se deben limpiar suavemente las ampollas, sin romperlas, con agua y jabón, y para aliviar el prurito se puede administrar un antihistamínico vía oral o, incluso, un corticoide tópico⁽³⁾.

Es importante identificar al insecto responsable de la picadura, ya que facilitará mucho la labor a la hora de realizar el diagnóstico y el tratamiento. La alergia a picadura de himenópteros tiene un diagnóstico y tratamiento específico muy eficaz⁽³⁾.

El tratamiento de la picadura de himenóptero se tratará en función de la gravedad de la misma. Las reacciones locales se tratarán mediante frío local, antihistamínicos (vía oral) y corticoides tópicos o sistémicos, según la intensidad del cuadro. Las reacciones sistémicas se tratarán como cualquier episodio de anafilaxia: adrenalina (0,01 ml/kg; máximo 0,5 ml dosis total), corticoides sistémicos y antihistamínico vía oral. Si un niño ha presentado ya alguna reacción sistémica por picadura de himenóptero debe llevar siempre adrenalina autoinyectable en jeringa precargada intramuscular (0,15-0,30 ml), en función de los kilos que pese el niño⁽³⁾.

Alergia a medicamentos

Las reacciones alérgicas a medicamentos se engloban en las de tipo B (no previsible) y se deben a respuestas anómalas de una pequeña parte de la población. Pueden deberse a intolerancia, idiosincrasia o hipersensibilidad resultante de una respuesta inmune; estas últimas son las reacciones alérgicas a medicamentos⁽⁸⁾.

Las reacciones por hipersensibilidad tienen características diferentes de las reacciones de tipo A:

- Son distintas de las acciones farmacológicas conocidas del fármaco.
- Existe un contacto previo con el fármaco implicado (continuo o intermitente), que causa la sensibilización del paciente.
- Sus manifestaciones clínicas deben concordar con las propias de las reacciones alérgicas conocidas.
- Son recurrentes ante nuevas exposiciones al alérgeno.
- La reacción debe mejorar al retirar el fármaco.
- La reacción debe ser reproducible con dosis mínimas de fármaco.
- Es posible la reactividad cruzada con fármacos de estructura similar.

Las reacciones por hipersensibilidad a medicamentos de tipo inmune pueden ser mediadas por inmunoglobulina E, o responder a otros mecanismos inmunes⁽⁸⁾.

En pediatría, los tipos de reacciones más frecuentes quizá son los exantemas maculo-papulosos retardados y, algo menos, las reacciones inmediatas. Sin embargo, las reacciones cutáneas graves por hipersensibilidad pueden verse también en edad pediátrica⁽⁸⁾.

Dentro de los medicamentos que más frecuentemente producen cuadros alérgicos en pediatría están: amoxicilina, solfas, aines, acetaminofén, cefalosporinas, mucolíticos como el ambroxol, colorantes en los medicamentos, broncodilatadores como el salbutamol⁽⁸⁾.

Los alérgicos a penicilina o a amoxicilina, tienen más riesgo de presentar reacción con cefalosporinas de primera generación que, con las de segunda o tercera generación, y menos aún con carbapenems o monobactámicos.⁸

Abordaje diagnóstico del paciente alérgico durante la pandemia del Covid-19

La pandemia de COVID-19 es un desafío a todos los niveles, donde el día a día de la asistencia médica, se ha visto afectada, siendo cada oleada, un reto para todos los estamentos sanitarios a nivel mundial, sobre todo

para el tratamiento de los pacientes en consultas ambulatorias. Aun así, los pacientes con procesos alérgicos por diferentes causas y con diversas manifestaciones, ya sean cutáneas, respiratorias o gastrointestinales, han acudido a los centros de salud de una manera selectiva, bajo el precepto de asegurar el control de las alergias mediante tratamientos conservadores.

En caso de los pacientes asmáticos, el manejo está siendo eminentemente clínico, las pruebas de función respiratorias son las que probablemente menos se estén realizando en la actualidad, por el alto riesgo de partículas aerosolizadas.

Para los niños que necesitan ser referidos al alergólogo para perfiles de sensibilizaciones, fármacos, inmunoterapias, etc. se ha optado, por priorizar los servicios, el manejo de determinado número de citas por día y utilizar todas las medidas de asistencia sanitaria, lo cual lleva a la optimización de los servicios entre los diferentes niveles asistenciales y favorece que el paciente entienda el tipo de manejo que recibirá una vez que lo refiramos al especialista.

Adecuado referimiento al alergólogo

Reconociendo el valor del abordaje interdisciplinario del paciente que tiene un componente o enfermedad alérgica, debemos realizar el referimiento al especialista en alergias, garantizando calidad del servicio; una alergia en un paciente pediátrico puede ser tan complicada como cualquier patología.

- ✓ No debemos derivar pacientes con lesiones activas de urticaria aguda, inicialmente debemos poner tratamiento y luego referir.
- ✓ En caso de una reacción alérgica a un fármaco, al enviarlo al alergólogo se debe de reflejar el fármaco administrado, vía, dosis, periodo de latencia hasta la aparición de los síntomas, así como una breve descripción del cuadro.
- ✓ No es considerado referir al alergólogo para descartar alergia a medicamentos, sin ninguna reacción previa, los antecedentes familiares de alergia no son motivo de derivación.
- ✓ Si se sospecha de alergia por alimentos, se aconseja la retirada del alimento y se refiere para realización de estudios.
- ✓ Se debe referir al alergólogo todo paciente que precise pruebas de contacto e inmunoterapia y/o seguimiento de este.

Bibliografía

1. Protocolos de Alergología e Inmunología clínica. Asociación Española de Pediatría. Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergia Pediátrica (SEICAP), 2da edición, 2020.
2. Castillo Laita JA. La Exploración del niño alérgico. *Form Act Pediatr Aten Prim* 2009;2(1):42-49.
3. Guía de manejo compartido de la patología alérgica en niños y adolescentes. Areas de Salud Valladolid este y oeste. SACYL. 2015.
4. Lozano, A. Enfermedades alérgicas en Pediatría, vol. 15, número 5, 2007.
5. NJ. Osborne, JJ Koplin, PE. Martin, LC. Gurrin, AJ Lowe, MC. Matherson, *et al.* Prevalence of challenge-proven IgE mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J Allergy Clin Immunol.* 127 (2011) pp. 668.
6. SH. Sicherer, HA. Samson. Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 117 (2006) pp. S470.
7. Asma: aspectos clínicos y diagnóstico. Asociación Española de Neumología Pediátrica.
8. Akdis CA, Agache I. Editors. Global Atlas of Allergy. Published by European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2014.

Enfermedades alérgicas en el embarazo vistas por el Alergólogo



Dr. Patrick Almonte Durán

Durante el embarazo y en las mujeres en edad gestacional, la presencia o aparición de enfermedades alérgicas son una realidad, pudiendo causar afectación a nivel cutáneo, de vías respiratorias, vascular, gastroenterológico y sistémico, y debemos estar preparados para su abordaje, diagnóstico y tratamiento. En este capítulo nos proponemos un acercamiento sucinto de algunas de las patologías alérgicas que más tienden a afectar la calidad de vida de las embarazadas y, comprometen el adecuado curso y terminación del embarazo y su producto.

Angioedema en el embarazo

El diagnóstico y abordaje del angioedema durante la gestación no dista mucho del abordaje de las pacientes no embarazadas, sin embargo, durante el embarazo la concentración del C1 inhibidor disminuye por un aumento del volumen plasmático ⁽¹⁾, por lo que las mediciones de los niveles de función de C1-inhibidor, proteína de C1-inhibidor y C4 con el fin de diagnosticar el angioedema hereditario (AEH), debe interpretarse con precaución. Por dicha razón lo recomendable sería repetir las mediciones después del parto para confirmar el diagnóstico de AEH ⁽²⁾.

Aunque con poca frecuencia, en ocasiones las manifestaciones de AEH, pueden ocurrir por primera vez durante el embarazo. Según Czaller et al, la mayoría de los ataques tienen lugar en el tercer trimestre, afectando principalmente las extremidades y el abdomen ⁽³⁾. Mientras que para Caballero et al. la mayoría de los ataques ocurren en el segundo trimestre. En todo caso la gravedad puede variar de un embarazo a otro en la misma mujer ⁽⁴⁾.

Lo cierto es que en el (AEH) durante la gestación, las extremidades son las partes del cuerpo más afectadas en el 61% de los casos, lo que refleja un grado de afectación de las extremidades similar, aunque menor al de las no embarazadas en quienes el edema afecta las extremidades en el 85% de los casos.

En el embarazo, el estrés emocional y el trauma son los factores desencadenantes más comunes de angioedema hereditario (AEH) en el 65 y 33% de los casos respectivamente, sin dejar de lado la importante influencia que los cambios fisiológicos y hormonales pueden ejercer sobre el curso y tratamiento del angioedema ⁽⁵⁻⁶⁾.

Las pacientes embarazadas con AEH, requieren atención y monitoreo cuidadoso, debido a que los ataques de AEH, pueden ocurrir durante el parto o dentro de las 48 horas posteriores al parto, razón por la que es recomendable un seguimiento minucioso durante al menos 72 horas después del parto ⁽⁷⁾.

El AEH sintomático puede complicar el embarazo pudiendo conllevar al aborto espontáneo y el parto prematuro debido a la acción de la bradiquinina en la contracción del músculo liso en el útero.

Durante el embarazo y la lactancia el concentrado de C1 inhibidor derivado del plasma o, pdC1-INH es la única terapia en pacientes con AEH, que puede usarse sin restricciones, y como profilaxis a largo plazo durante el embarazo en aquellas mujeres que presenten un aumento de la frecuencia de los ataques, y antes al parto por cesárea, siendo recomendable también administrarse para el parto vaginal en pacientes con factores de riesgo adicionales o síntomas graves de C1-INH-AEH durante el embarazo o antes del parto ⁽⁸⁾. Su uso también está indicado antes del muestreo de vellosidades coriónicas o de aborto inducido ⁽⁹⁾.

Por lo tanto, la terapia siempre debe estar disponible en la sala de partos y durante la hospitalización y, administrarse de forma inmediata al inicio de un ataque.

Aunque el trauma mecánico y el estrés desencadenan ataques, pocas mujeres han desarrollado angioedema durante la labor de parto y el parto. Por lo que, la administración rutinaria de profilaxis pre-procedural antes del parto natural sin complicaciones no es obligatoria, pero el concentrado de C1-INH debe estar disponible inmediatamente para su uso a demanda⁽¹⁰⁾.

Se prefiere el parto natural porque la cirugía o la anestesia general pueden implicar intubación endotraqueal. Antes del parto por cesárea y, anestesia epidural, se recomienda la profilaxis con concentrado de C1-INH y se debe evitar la intubación si es posible. Si se requiere intubación, la profilaxis previa al procedimiento es obligatoria.

La lactancia materna puede estar asociada con un mayor número de ataques maternos, con síntomas abdominales y edema facial, pero aún se recomienda dados los beneficios proporcionados al lactant⁽¹¹⁾.

Los andrógenos, debido a la ganancia de peso, las cefaleas frecuentes, mialgias, así como acné y depresión y a su cruce a la placenta produciendo virilización en el feto, están totalmente contraindicados en el embarazo y la lactancia¹².

Se puede usar Plasma fresco congelado lavado con disolvente (SDP) cuando el concentrado de C1-INH no está disponible y plasma fresco congelado cuando SDP no está disponible⁽¹³⁾.

Durante la lactancia además y a diferencia de los andrógenos, se ha visto que el Ácido Tranexámico es seguro⁽¹⁴⁾.

El Icatibant (antagonista selectivo del receptor de la bradiquinina) ha sido administrado durante el embarazo sin efectos maternos o fetales, según algunos casos aislados, por lo que parece prometedor como tratamiento durante el embarazo⁽¹⁵⁻¹⁶⁾.

El AEH sintomático puede complicar el embarazo pudiendo conllevar al aborto espontáneo y el parto prematuro debido a la acción de bradiquinina en la contracción del músculo liso en el útero⁽¹⁷⁾.

Abordaje de la Anafilaxia en el embarazo

La Anafilaxia durante el embarazo es un evento poco común⁽¹⁸⁾. Con una incidencia estimada de 1.6-2.5 por cada 100.000 embarazos⁽¹⁹⁾.

La mayoría de las reacciones suelen ocurrir intra-parto o poco después del parto, según un estudio prospectivo en el que pudo observarse que en aquellos casos de anafilaxia anterior al parto los agentes causales incluyen antibióticos, la administración de hierro intravenoso, la vacunación contra *Haemophilus Influezae* y *Bordetella pertusis*, así así como alergias alimentarias⁽²⁰⁾.

En los casos de anafilaxia intraparto, la administración profiláctica de antibióticos antes de las cesáreas y partos vaginales, ocupan el primer lugar entre los agentes causales, siendo dentro de los antibióticos las penicilinas y cefalosporinas los más usados, habiéndose descrito anafilaxias por Amoxi-clavulánico y Cefotetan, seguidos por reacciones a anestésicos entre los cuales predominan el Suxametonium y Thiopentano⁽²¹⁾.

En el caso de las reacciones anafilácticas después del parto, en caso de parto por cesárea, los antibióticos profilácticos administrados inmediatamente después de la cesárea ocupan el primer lugar, seguidos por los anestésicos, oxitocina y otros. Cuando la anafilaxia tiene lugar justo después del parto vaginal nuestra sospecha como agentes causales debe orientarse hacia fármacos como la Oxitocina, Misoprostol o Carbaprost y expansores de volumen, así como la Gelofusina⁽²²⁾.

El tratamiento de la Anafilaxia en gestantes incluye el cese inmediato de los factores desencadenantes, registro de las constantes vitales como saturación de oxígeno, frecuencia respiratoria y presión arterial, medidas de soporte para asegurar vías aéreas y garantizar adecuada ventilación, oxigenación para prevenir hipoxia, al tiempo que se administra vía parenteral solución salina, para soporte de la presión arterial, así como adrenalina, antihistamínicos y corticosteroides⁽²³⁾.

La adrenalina debe ser el tratamiento de primera línea en casos de anafilaxia durante el embarazo, al igual que en el resto de los casos de anafilaxia. Generalmente se recomienda en pacientes no embarazadas a una dosis de (0,01 ml / kg, máximo 0,3 mg de solución 1: 1000, 1 mg / ml) y administrado por vía intramuscular en la cara antero-lateral del muslo⁽²⁴⁻²⁵⁾.

En los casos de Anafilaxia refractaria la administración de adrenalina IV es preferible a pesar de la disminución del flujo sanguíneo útero placentario que esta puede inducir⁽²⁶⁾.

Los riesgos neonatales de la anafilaxia materna están asociados con la morbilidad y mortalidad neonatal por hipoxemia materna, hipotensión, o ambas, ya que la oxigenación fetal dependerá por un lado y de forma más directa de la hipoxemia materna, e indirectamente del flujo sanguíneo uterino y con ello si fallan los mecanismos compensatorios de redistribución de la sangre a los órganos vitales, el feto podría presentar una encefalopatía hipoxi-isquémica con daño permanente al sistema nervioso central. En estos casos el parto por cesárea es preferible con el objetivo de salvaguardar el bienestar del bebé⁽²⁷⁾.

Rinitis alérgica en el embarazo

La rinitis puede estar presente entre el 20-40% de mujeres en edad fértil. El embarazo puede por sí mismo tener una considerable influencia sobre una rinitis preexistente²⁸. Aunque las embarazadas pueden cursar con rinitis en cualquier trimestre y generar una rinitis de Novo a lo largo del embarazo. Sin embargo, cuando la rinitis se presenta especialmente a partir del segundo trimestre, sin historia de alergias respiratorias conocidas, sin asociar infección del tracto respiratorio y típicamente en forma de obstrucción nasal que persiste hasta dos semanas después del parto, esta debe ser identificada y diagnosticada como una rinitis gestacional. Los síntomas suelen presentarse especialmente en la noche conllevando a dificultad para conciliar el sueño, ronquidos y despertares nocturnos.

Una complicación frecuente de la rinitis gestacional por el uso prolongado de descongestionantes nasales es la rinitis medicamentosa, la cual se manifestará en mayor grado como congestión nasal importante, y cuyo tratamiento requiere que de forma inmediata se suspenda el medicamento sospechoso de haber causado la reacción adversa⁽²⁹⁾.

Si la congestión nasal persiste más allá de 48 horas después de haber interrumpido el uso de descongestionantes, es probable que la congestión no haya sido causada por dicho medicamento, aunque podría optarse por esperar entre 7 a 8 días antes de descartarla por completo.

La rinitis alérgica se distingue de las anteriores en primer lugar porque su aparición puede ubicarse mucho antes del embarazo, antes de los 20 años de edad en el 80% de los casos, y persiste mucho tiempo después del parto, aunque también puede iniciar durante el embarazo.

En segundo lugar, se puede distinguir de las arriba mencionadas, en la forma de presentación clínica, ya que los signos y síntomas que típicamente caracterizaran la rinitis alérgica durante el embarazo incluyen rinorrea, estornudos, prurito nasal y congestión nasal así como prurito ocular y enrojecimiento conjuntival⁽³⁰⁾.

Entre un 20-30% de mujeres en edad gestacional pueden estar afectadas de alguna enfermedad alérgica, siendo la condición médica que más puede complicar el embarazo, y de ellas, la rinitis alérgica en términos generales y sin excluir el embarazo, es la enfermedad alérgica más común.

Durante el embarazo los síntomas nasales en gestantes con rinitis alérgica ya conocida, se ha visto que pueden mejorar en el 34% de los casos, un 15% empeora y un 51% no presenta cambios⁽³¹⁾.

Los agentes causales que con más frecuencia producen rinitis alérgica en el embarazo, corresponden a: ácaros del polvo doméstico, esporas de hongos, caspa de animales y pólenes⁽³²⁾.

Diagnóstico

El diagnóstico de la rinitis alérgica en el embarazo es fundamentalmente clínico, pero debe de complementarse afines de confirmar la sospecha clínica con pruebas in vitro de IgE específica para los alérgenos más comunes según el contexto o hábitat de la gestante.

Aunque las pruebas alérgicas por punción en piel o prick test brindan una mayor sensibilidad que las pruebas in vitro, estas últimas representan un menor riesgo de reacción alérgica en pacientes altamente sensibles ante los alérgenos testados⁽³³⁾.

La rinitis alérgica no controlada durante el embarazo puede producir un empeoramiento en la calidad de vida de la gestante secundario a obstrucción nasal y la consecuente aparición de ronquidos que terminarán incidiendo sobre la calidad del sueño, generando a su vez cansancio diurno, así como también puede conllevar a la exacerbación de asma coexistente o predisponer a la sinusitis durante el embarazo.

Cuando la rinitis alérgica no está controlada puede además afectar el producto de la gestación al incrementar el riesgo de restricción del crecimiento intrauterino.

Tratamiento

La educación de la gestante por medio de la adecuada información sobre la rinitis inducida por el embarazo ayuda a que pueda enfrentarla correctamente.

Algunas medidas no farmacológicas incluyen⁽³⁴⁾:

El ejercicio físico puede ayudar a reducir la congestión nasal, elevación de la cabecera de la cama entre 30-45 grados, la irrigación nasal con agua salina se ha visto que reduce la necesidad de antihistamínicos en el caso de la rinitis alérgica, y se asocian con mejoría sintomática en la rinitis inducida por el embarazo, así como otros tipos de rinitis, sin embargo no existen estudios específicos en el caso de la rinitis inducida por el embarazo. No hay restricciones de cuántas veces puede ser usada.

La evitación de los alérgenos en el caso de la rinitis alérgica debe siempre preceder el inicio de cualquier tratamiento farmacológico.

Los antihistamínicos orales pueden utilizarse como único tratamiento en los casos de RA intermitente, sin embargo, a pesar de que los antihistamínicos de primera generación demostraron no incrementar el riesgo de malformaciones con su uso durante el primer trimestre del embarazo, debido al beneficio de ser menos sedantes y con menos efectos anticolinérgicos, los de segunda generación se prefieren sobre los de primera generación, siendo de preferencia la administración de loratadina 10 mg vía oral cada 24 horas o Cetirizina 10 mg vía oral cada 24 horas.

En caso de requerir un antihistamínico de primera generación este debe ser usado en dosis única preferiblemente, para uso nocturno, antes de irse a la cama³⁵. Sin embargo, el uso de antihistamínicos debería limitarse a las gestantes con rinitis alérgica, y en este caso los antihistamínicos nasales se prefieren sobre la administración sistémica; la Azelastina y Levocabastina no están clasificados por la FDA, pero siendo de uso solo endonasal no debería representar mayores problemas al ser utilizados en embarazadas⁽³⁶⁾.

A pesar de su eficacia sobre la rinorrea y estornudos, los efectos de los antihistamínicos sobre la congestión nasal son limitados.

Los corticoides intra-nasales continúan siendo el tratamiento de primera línea en gestantes con rinitis alérgica dada su poca absorción y mínimo efecto a nivel sistémico, su mayor efectividad en comparación con antihistamínicos y antileucotrienos, así como debido a un no incremento de malformaciones congénitas en humanos⁽⁴⁷⁾.

Tanto la budesonida, el furoato de fluticasona y la mometasona presentan similar efectividad y seguridad si se administran a las dosis recomendadas, de manera que si una paciente embarazada se encuentra bien controlada con cualquiera de estos glucocorticoides, lo sensato sería continuar con dicho tratamiento.

La Triamcinolona, aunque segura y eficaz fuera del embarazo, se ha asociado de forma significativa con defectos respiratorios congénitos, debido a su alta biodisponibilidad sistémica⁽³⁸⁾.

La beclometasona no es una opción recomendada en presencia de otros corticoides intra-nasales, debido a su alta biodisponibilidad 44%.

Con la ciclesonida intra-nasal presenta una baja biodisponibilidad sistémica, pero se carece de datos que demuestren su efecto en el feto de mujeres embarazadas, por lo que no se puede recomendar su uso durante el embarazo.

La combinación de corticoides intra-nasales y antihistamínicos orales no ofrecen una ventaja sobre el uso solo de corticoides intra-nasales, sin embargo, la combinación de corticoides intra-nasales y antihistamínico intra-nasal es más efectiva que solo corticoides intra-nasales en pacientes con rinitis moderada a severa.

Los descongestionantes intra-nasales representan una opción más de tratamiento ante la persistencia de sintomatología obstructiva resistente a tratamiento con glucocorticoides intra-nasales, pero deben ser administrados por no más de 3 días.

Los descongestionantes orales deben evitarse durante el primer trimestre del embarazo para evitar el incremento del riesgo de defectos del nacimiento como la gastrosquisis. Después del primer trimestre de embarazo el descongestionante oral de primera línea en estos casos es la pseudoefedrina, mientras que la fenilefrina debe ser evitada durante el embarazo⁽³⁹⁾.

La Inmunoterapia alérgeno-específica en las gestantes con rinitis alérgica, debido al posible riesgo de daño fetal si la madre presenta una reacción sistémica, solo debería iniciarse durante el embarazo en caso de una condición médica de alto riesgo como la alergia a himenópteros. En el caso de aquellas pacientes que salen embarazadas durante el tratamiento con inmunoterapia debe optarse por mantener la dosis habitual, evitando el incremento de las dosis⁽⁴⁰⁾.

En los casos de mujeres que quedan embarazadas mientras estaban en tratamiento con Montelukast y, habiendo alcanzado un adecuado control con el mismo, es preferible mantener dicho tratamiento, sin embargo, no es recomendable iniciar tratamiento durante el embarazo debido a la presencia de fármacos más seguros como los tratados anteriormente⁽⁴¹⁾.

Asma en el embarazo

En la actualidad representa la patología crónica más frecuente que complica el embarazo. La prevalencia del asma durante el embarazo oscila alrededor del 2 al 13%⁽⁴²⁾.

Varios estudios han demostrado que el asma mal controlada aumenta el riesgo de complicaciones tanto materno como fetal. En la madre se asocia a mayor prevalencia de preclamsia, desprendimiento de placenta, placenta previa y aumento de la tasa de cesárea. En el feto bajo peso al nacer y prematuridad⁽⁴³⁾.

Los efectos del embarazo en el asma son variables. Aún existe la hipótesis del tercio, o sea un tercio mejora, uno empeora y otro permanece igual que previo al embarazo⁽⁴⁴⁾.

Desde el punto de vista fisiológico la mecánica de la vía aérea no cambia durante el embarazo o presenta mínimos cambios de algunos volúmenes por factores asociados, como son los cambios hormonales y el aumento de la altura uterina. Los volúmenes pulmonares como son la capacidad vital forzada (CVF), Volumen espiratorio en el primer segundo (FEV1), la relación FEV1/FVC y el flujo espiratorio pico no varían permanecen ligeramente aumentados, por lo que el diagnóstico espirométrico no varía⁽⁴⁵⁾.

Tratamiento

Los primeros pasos para conseguir un adecuado control del asma alérgica en el embarazo deben encaminarse a la evitación de los aero-alérgenos implicados en cada caso (ácaros del polvo doméstico, epitelio de animales, pólenes y otros, procurando la adecuada ventilación y entrada de luz solar en el dormitorio, los lavados regulares a altas temperaturas de la ropa de cama, así como la no exposición a olores fuertes e irritantes y agentes nocivos como el humo.

En consulta, siempre será de beneficio una adecuada revisión de las técnicas de inhalación y explicación del plan de acción por escrito para el asma, ayudará al control del asma.

A lo largo del tiempo siempre ha sido de preocupación los medicamentos a usar en el embarazo por sus posibles efectos adversos y teratógenos, sin embargo, el riesgo de producir teratogenia en las mujeres embarazadas con asma es superado por el daño significativo a la madre y al feto cuando el asma no está adecuadamente controlada⁽⁴⁶⁾.

Los adrenérgicos β_2 de acción corta (SABA) como el Salbutamol y la Terbutalina, y los de acción larga (LABA) Formoterol y Salmeterol, son recomendados ya que desempeñan un papel fundamental para conseguir un buen control del asma⁽⁴⁷⁾, aunque en el caso de los LABA, estos no deberían usarse en monoterapia.

Los corticoides inhalados constituyen la piedra angular en la prevención de las exacerbaciones del asma y, entre ellos la Budesonida y la Fluticasona se constituyen en los medicamentos de primera y segunda opción respectivamente dada su seguridad en el embarazo y la ausencia de interferencia en el crecimiento fetal⁽⁴⁸⁾.

Los corticoides sistémicos, deben ser indicados en asociación a corticoides inhalados con o sin LABA, en los casos de asma grave mal controlada o en crisis agudas de asma, pues en estos casos, sus efectos beneficiosos sobrepasan por mucho su potencial teratógeno⁽⁴⁹⁾.

Bibliografía

1. Halbmayer WM, et al. C1-esterase inhibitor in uncomplicated pregnancy and mild and moderate preeclampsia. *Thromb Haemost.* 1991;65:134-138.
2. Caballero T, Canabal J, et al. Management of hereditary angioedema in pregnant women: a review. *Int J Womens Health.* 2014;6:839-848
3. Czaller I, Visy B et al. The natural history of hereditary angioedema and the impact of treatment with human C1-inhibitor concentrate during pregnancy: a long-term survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;152:44-49.
4. Caballero T, Farkas H. et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:308-28.
5. Caballero T et al. Triggers and prodromal symptoms of angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016;26 (6):383-6.
6. Czaller I, Visy B et al. The natural history of hereditary angioedema and the impact of treatment with human C1-inhibitor concentrate during pregnancy: a long-term survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;152: 44-53.
7. Caballero T et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129: 308-320.

8. Caballero T, et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 308.
9. Caballero T, et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:308.
10. M. Maurer et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2017 revision and update.
11. González-Quevedo T, Larco JI, et al. Management of pregnancy and delivery in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016; 26:161–167.11.
12. Martínez-Saguer I, Rusicke E, et al. Characterization of acute hereditary angioedema attacks during pregnancy and breast-feeding and their treatment with C1 inhibitor concentrate. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 203:131.
13. Zotter Z, Veszeli N, et al. Frequency of the virilising effects of attenuated androgens reported by women with hereditary angioedema. *Orphanet J Rare Dis*. 2014; 9:205
14. Galan HL, Reedy MB et al. Fresh frozen plasma prophylaxis for hereditary angioedema during pregnancy. A Case Report. *J Reprod Med*. 1996; 41:541–544.
15. Gilad O, Merlob P, et al. Outcome following tranexamic acid exposure during breastfeeding. *Breastfeed Med*. 2014; 9:407–410.
16. Farkas H, Kóhalmi KV, et al. First report of icatibant treatment in a pregnant patient with hereditary angioedema. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016;42:1026–1028.
17. Zanichelli A, Mansi M, Periti G. Icatibant exposure during pregnancy in a patient with hereditary angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015; 25:447–449.
18. Simons FE, Schatz M. Anaphylaxis during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*2012; 130:597–606.
19. S J McCall 1, K J Bunch , et al. The Incidence, Characteristics, Management and Outcomes of Anaphylaxis in Pregnancy: A Population-Based Descriptive Study. *BJOG an international Journal of obstetric Gynaecology*, 2018 Jul; 125; 965-971.
20. S J McCall 1, K J Bunch , et al. The Incidence, Characteristics, Management and Outcomes of Anaphylaxis in Pregnancy: A Population-Based Descriptive Study . . *BJOG, and international Journal of Obstetrics Gynaecology*,2018 Jul;125;965-971.
21. Jeon HJ, Ryu A, Min J, Kim NS. Maternal anaphylactic shock in pregnancy: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(37):e12351.
22. S J McCall 1, K J Bunch , et al. The Incidence, Characteristics, Management and Outcomes of Anaphylaxis in Pregnancy: A Population-Based Descriptive Study . *BJOG, and international journal of obstetrics Gynaecology*,2018 Jul;125;965-971.
23. Simons FE, Schatz M. Anaphylaxis during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*2012;130:597–606.
24. Simons FE, et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 2011;4:13–37.
25. Hepner DL, Castells M. et al. Anaphylaxis in the clinical setting of obstetric anesthesia: a literature review. *Anesth Analg* 2013;117:1357–67.
26. Gei A, Pacheco L, Van Hook J, et al. The use of a continous infusión of epinefrine for anafilactic shock during labor. *Obstet Gynecol* 2003; 102:1332-1335.
27. Cousins L. Fetal oxygenation, assessment of fetal well-being, and obstetric management of the pregnant patient with asthma. *J Allergy Clin Immunol*1999;103:S343–9.
28. Eva K, Ellegard. Pregnancy rinitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 26(2006)119-135.
29. Eva K. Ellegård. Clinical and Pathogenetic Characteristics of Pregnancy Rhinitis. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* 26, pages149–159,2004.
30. Namazy JA1, Schatz M2. The Treatment of Allergic Respiratory Disease During Pregnancy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016; Vol. 26(1): 1-7.
31. Gary Incaudo, MD, patricia Takach, MD, the diagnosis and treatment ofallergy rhinitis during pregnancy and lactation. Review article, volume 26, issue 1, p137-154, February 01, 2006.
32. Jennifer A. Namazy, MD1 and Michael Schatz. Asthma and Rhinitis during Pregnancy. *Mount Sinai Journal of Medicine*.78:661–670, 2011 661
33. Jenifer Namazy, Michael Schatz. The Treatment of Allergic Respiratory Disease During Pregnancy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016; Vol. 26(1): 1-7.
34. Eva K, Ellegard. Pregnancy rinitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 26(2006)119-135
35. Nelson Vergara. Treatment of allergic rhinitis during pregnancy. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello* 2007; 67: 157-161.
36. Cameron Gilbert, Paolo Mazzotta, et al. Fetal. Safety of Drugs Used in the Treatment of Allergic Rhinitis A Critical Review. *Drug Safety, the Official Journal of the International Society of Pharmacovigilance*. 2005; 28(8):707-19.
37. Namazy JA1, Schatz M2. The Treatment of Allergic Respiratory Disease during Pregnancy. *J Investing Allergol Clin Immunol* 2016; Vol. 26(1): 1-7.

38. Bérard A, Sheehy O et al. Intranasal triamcinolone use during pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 138:97–104.e7.
39. Namazy JA1, Schatz M2. The Treatment of Allergic Respiratory Disease During Pregnancy *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016; Vol. 26(1): 1-7.
40. Tratamiento de la rinitis alérgica, pag 156. Guía española para el manejo del asma (guía GEMA 5,0).
41. Fabio Acevedo Caparroz. Rhinitis and pregnancy, literature review, *Brazilian journal of otorhinolaryngology* 2016;82(1):105-111.
42. Guía española de manejo del asma (GEMA5.0), Madrid, 2020.
43. Eva Martínez Moragón et al. Asma y embarazo, dos escenarios para cuidar. *Sociedad Española de neumología y cirugía tóraxica (SEPAR.)* 2015.
44. Murphy VE, Gibson PG. Asthma in Pregnancy. *Clin Chest Med.* 2011;32:93-110.
45. Rejzo G, Lundholm C. et al. Asthma during pregnancy in a population-based study—pregnancy complications and adverse perinatal outcomes. *PLoS One.* 2014; 9: e104755
46. Garne E. et al. Use of asthma medication during pregnancy and risk of specific congenital abnormalities: a European case-malformed control study. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 1496-1502.
47. Guía española de manejo del asma (GEMA5.0), PAG 176. Madrid, 2020.
48. Tegethoff M, Greene N, Olsen J et al. Inhaled glucocorticoids during pregnancy and offspring pediatric diseases: A national cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Mar 1; 185(5): 557-63
49. Hviid A, Mulgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *CMAJ* 2011; 183 (7): 796-804.

Enfermedades alérgicas y dermatitis en la mujer embarazada. Experiencia en la consulta de Ginecología



Dr. Jackie Calleja Abuamsha, Dra. Lidia Maroñas Jiménez

El embarazo constituye una etapa natural en la vida de una mujer que conlleva modificaciones a distintos niveles condicionados por los cambios hormonales que se exacerban durante esta etapa. Muchos de estos cambios no tienen repercusión llamativa sobre la salud de la mujer, pero en ocasiones, fruto de estas variaciones hormonales tan acentuadas, aparecen síntomas que pueden afectar el curso del embarazo, si bien no suelen suponer un riesgo para la salud de la mujer y del feto.

En general podríamos decir que las enfermedades alérgicas aparecen típicamente en personas jóvenes, en la etapa fértil a menudo, y por ello pueden debutar o acentuarse durante la gestación o el periodo de lactancia. El principal axioma que debemos tener en cuenta es que **el embarazo no es un factor de riesgo para sufrir enfermedades alérgicas**, ni tampoco la gestación ejerce un papel protector sobre las mismas, pero en ocasiones sí es cierto que los síntomas pueden agravarse en mujeres embarazadas que presenten una predisposición a sufrir alergias.

Las enfermedades alérgicas pueden considerarse enfermedades crónicas que precisan de tratamientos prolongados y que se desencadenan cuando una persona entra en contacto con la sustancia para la que presenta alergia (alérgeno). Obedecen a distintas causas (multifactoriales) y aparecen en personas con predisposición a sufrirlas (susceptibilidad individual) pero que a menudo es hereditaria. El origen de la alergia, por tanto, no radica en el alérgeno en sí, sino en la susceptibilidad individual, de forma que podría decirse que la alergia es una entidad clínica supeditada a factores constitucionales.

En líneas generales podríamos decir que la evolución de las alergias durante el embarazo sigue la regla de los tercios: un tercio mejora con la gestación, otro tercio empeora, mientras que el tercio restante no experimenta cambios en cuanto a la frecuencia e intensidad de los síntomas. Los órganos más afectados son la piel (conjuntivitis y dermatitis) y las vías respiratorias altas (rinitis) y bajas (bronquitis). Excluiremos en este capítulo las alergias a medicamentos, alimentos y picaduras de insectos que pueden afectar a varios órganos simultáneamente, y cuya etiopatogenia no guarda relación con la gestación.

Los ginecólogos nos enfrentamos a la particularidad de que tenemos que cuidar de dos pacientes al mismo tiempo, madre e hijo, y cualquier situación clínica que empeore o comprometa la salud de la madre puede poner en riesgo la del feto.

En este sentido, existen publicaciones relevantes recientes que relacionan la **exposición materna** a determinados factores ambientales como fumar o exponerse al humo del tabaco, la contaminación ambiental excesiva, así como un estilo de vida poco saludable (estrés, sedentarismo) con un riesgo incrementado de enfermedades alérgicas durante la infancia.

La **dieta** y la **actividad física** son dos pilares esenciales para un embarazo saludable. La alimentación de la madre durante la gestación es por tanto crítica, por un lado, para evitar estados carenciales y así garantizar un adecuado desarrollo de los órganos fetales, y por otro para evitar situaciones de sobrepeso y obesidad, que son factores de riesgo para presentar complicaciones médicas de la gestación tales como diabetes gestacional o preeclampsia y que suponen la base para la sensibilización de desarrollar alergias antes o después. El consumo excesivo de grasas en la mujer gestante se asocia con menores niveles de vitamina D maternas, y esto es un factor clave que puede justificar la tendencia a desarrollar alergias futuras en el recién nacido.

En un estudio transversal retrospectivo llevado a cabo con más de 15.000 niños publicado recientemente en *JAMA network*, se realizó seguimiento y cribado para enfermedades alérgicas a 8877 de ellos. Se relacionó la ganancia ponderal excesiva de la madre durante la gestación (por encima de 25 kg) con un 19% más de riesgo de desarrollar Asma alérgico/sibilancias, un 11% de rinitis alérgica y un 10% de eccema. Esta asociación de riesgo se incrementaba aún más en mujeres con sobrepeso/obesidad pregestacional y un aumento ponderal excesivo añadido en la gestación. Por el contrario, aquellos niños nacidos de mujeres con un adecuado índice de masa corporal (IMC) pregestacional tuvieron un 13% menos de riesgo de desarrollar asma alérgica, 11% menos de riesgo de rinitis alérgica, 14% de eccema y 15% menos de riesgo de desarrollar alergias a medicamentos.

El tabaco y los tóxicos ambientales pueden considerarse como los factores prenatales de riesgo más importantes para el desarrollo de alergias en la infancia. Fumar durante la gestación condiciona la aparición de complicaciones fetales y obstétricas bien documentadas (crecimiento intrauterino retardado, bajo peso al nacer, parto prematuro). La exposición al humo del tabaco condiciona la llegada al feto de sangre menos oxigenada y como consecuencia un menor desarrollo pulmonar y mayor sensibilización por exposición a partículas químicas contenidas en el humo del tabaco. En un estudio publicado en la revista *Pediatrics* se concluye que la exposición al humo del tabaco durante la gestación y en los primeros años de la infancia condiciona un riesgo más elevado de sufrir enfermedades alérgicas (asma y rinitis) durante la infancia y en la adolescencia (especialmente eccema).

La exposición materna durante la gestación a elevados niveles de contaminación atmosférica condiciona notablemente la posibilidad de desarrollar enfermedades respiratorias neonatales por impregnación de la mucosa bronquial de químicos respiratorios (benceno, dióxido de nitrógeno, etc). Un estudio realizado en más de 620 escolares residentes en áreas urbanas mediante evaluación espirométrica concluyó que la exposición prenatal a la contaminación del aire en áreas urbanas e industriales puede causar defectos de la función pulmonar a largo plazo en los niños en edad preescolar.

El **estrés y la ansiedad** materna se han relacionado con la posibilidad de un riesgo aumentado de desarrollo de enfermedades alérgicas postnatales. El exceso en la secreción de cortisol materno derivado de situaciones de estrés puede condicionar la sensibilización fetal a determinadas sustancias que actuarían como alérgenos. Un estudio publicado en *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* concluye que los hijos de madres sometidas a una mayor carga de estrés durante la gestación, y en especial en la última etapa del mismo, son un 60% más propicios a desarrollar Asma alérgico.

Con respecto a las mujeres que presentan enfermedades alérgicas de base, se ha establecido la relación directa con la posible aparición de alergias en sus hijos en la infancia por una predisposición genética. En este sentido además cobra vital importancia el adecuado control de las crisis alérgicas, evitando descompensaciones respiratorias, exposición a bacterias que generan patología respiratoria o crisis asmáticas graves que puedan además condicionar el desarrollo fetal.

En el embarazo debemos por tanto controlar adecuadamente la salud de la madre para evitar alteraciones del curso de la gestación que puedan tener repercusiones fetales. Debemos tener en cuenta que en el embarazo las situaciones de riesgo respiratorio o factores desencadenantes de crisis alérgicas son los mismos que en la población general, si bien la mujer gestante puede presentar síntomas clínicos más intensos o llamativos debido a las modificaciones respiratorias inducidas por los cambios anatómicos derivados de la gestación (elevación del diafragma, menor capacidad pulmonar, compresión costal por partes fetales, anemia fisiológica de la gestación junto con aumento de la volemia y del gasto cardiaco).

Los **tres pilares para la prevención y control de las crisis alérgicas** lo constituyen las modificaciones del estilo de vida, los tratamientos farmacológicos y las vacunas antialérgicas. Dentro de las primeras se debe evitar el consumo de tabaco y alcohol, evitar un entorno de contaminación ambiental, un control adecuado del peso durante la gestación promoviendo hábitos dietéticos saludables, así como realizar ejercicio físico regular

de intensidad moderada. Sin embargo, la medida más importante dentro de este grupo será evitar la exposición al alérgeno o sustancias que desencadenen las crisis alérgicas como base de la estrategia de prevención.

Para el **tratamiento farmacológico** durante la gestación debemos tener en cuenta el momento del embarazo, la intensidad de la clínica y elegir así fármacos seguros para madre e hijo, a la menor dosis necesaria para controlar los síntomas y durante el menor tiempo posible. Con estas premisas cumplidas, se debe evitar el consumo de fármacos durante el primer trimestre de la gestación, considerado como clave en la organogénesis embrionaria. Más allá de estas recomendaciones generales, debemos tranquilizar a las gestantes que sufren cuadros de alergia relevantes con clínica que en ocasiones es incapacitante, dado que disponemos de fármacos seguros, eficaces y con los que existe amplia experiencia clínica en la gestación sin producir daños en el feto; antihistamínicos como: la Cetirizina, broncodilatadores, corticoides tópicos e inhalados constituyen la base del tratamiento farmacológico y podría decirse que tenemos un amplio abanico de opciones terapéuticas para tratar las enfermedades alérgicas en la gestación y en la lactancia.

Las **vacunas antialérgicas** pueden seguir utilizándose durante la gestación por aquellas mujeres que ya las utilizaran antes del embarazo, de forma que no hay necesidad de suspenderlas por el mero hecho del embarazo. Lo que no es recomendable es iniciar en el embarazo el uso de una vacuna antialérgica.

Desde el punto de vista de la **piel**, los cambios hormonales tan acentuados y en tan corto espacio de tiempo inducidos por la gestación, repercuten de manera inevitable en la fisiología, el estado y la apariencia de la piel. Otros factores no hormonales, como la predisposición genética, el fototipo o los propios hábitos de vida, también van a jugar un papel importante en el mantenimiento de la salud cutánea durante el embarazo.

Una de las alteraciones dermatológicas que más frecuentemente vemos en la *consulta de Piel y Maternidad* es un **aumento de la sensibilidad y la reactividad cutánea** condicionada en gran medida por un debilitamiento de la función barrera de la piel y la existencia de una mayor tendencia a la deshidratación cutánea (*xerosis, xerodermia*). Consecuentemente esto puede ocasionar la aparición de cuadros denominados de forma global como *dermatitis*.

La **dermatitis** es un síndrome clínico-patológico que se caracteriza por la aparición de **eccemas**, su signo guía en la exploración dermatológica. Los eccemas son lesiones inflamatorias cutáneas en forma de máculas, maculo-placas o placas eritematosas, descamativas e intensamente **pruriginosas**. Atendiendo a la historia clínica acompañante, a la morfología y a la distribución de las lesiones, podemos precisar el diagnóstico etiológico del tipo específico de dermatitis.

En la mujer embarazada podemos clasificar los distintos tipos de dermatitis que más frecuentemente acontecen durante la gestación según su naturaleza:

1. Dermatosis gestacionales

Las dermatosis gestacionales son un grupo de enfermedades inflamatorias cutáneas exclusivas del embarazo, por lo que únicamente ocurren en la mujer gestante. Entre ellas se incluyen procesos eccematosos como la **erupción atópica del embarazo y las pápulas y placas urticariales pruriginosas del embarazo**.

Las *pápulas y placas urticariales pruriginosas del embarazo* constituye la dermatosis gestacional más frecuente. Aparecen fundamentalmente en primigestas durante el último trimestre de embarazo o en el posparto inmediato. Clínicamente, se manifiestan inicialmente como pápulas urticariales muy pruriginosas localizadas siguiendo las líneas de tensión abdominal y típicamente respetan la zona periumbilical. La erupción puede diseminarse en pocos días formando verdaderas placas que *no llegan a afectar la cara, las palmas ni las plantas*. Las lesiones tienen componente edematoso, pudiendo llegar a formar pequeñas microvesículas que plantean el diagnóstico diferencial con procesos urticariales. Habitualmente la enfermedad se resuelve habitualmente en el posparto, pero tiende a rebrotar en futuras gestaciones. Es una entidad totalmente

benigna que no supone ningún riesgo para el bienestar del embarazo, de la mamá ni del bebé. El tratamiento es meramente sintomático con corticoides tópicos y emolientes.

La **erupción atópica del embarazo** incluye el eccema del embarazo, el prurigo gestacional y la foliculitis pruriginosa del embarazo. Suele acontecer en el segundo o tercer trimestre del embarazo en forma de pápulas pruriginosas excoriadas, que habitualmente se localizan en los folículos pilosos de las superficies extensoras de los miembros y del tronco. **El prurito** es el síntoma guía de este cuadro. A veces pueden objetivarse pústulas estériles, pero no es frecuente encontrar ampollas en la exploración. La enfermedad puede prolongarse más allá del parto. Algunos autores defienden que la erupción atópica del embarazo es *la expresión de una predisposición atópica previa* desencadenada por la disfunción de la barrera cutánea propia del embarazo.

2. Dermatitis no gestacionales o dermatitis comunes

En este subgrupo se engloban procesos eccematosos comunes, no exclusivos del embarazo, que pueden debutar o empeorar durante la gestación. Pueden deberse a distintos factores que varían según el tipo de dermatitis.

Los rebotes de *dermatitis atópica* son especialmente frecuentes durante el embarazo por la tendencia a la sequedad de la piel que acontece en estos meses. Su localización más típica es el *eccema areolar*, que se manifiesta en forma de descamación y placas eritematosas pruriginosas, mínimamente infiltradas, a menudo localizadas en ambas mamas.

Algunas embarazadas también pueden sufrir empeoramiento o aparición de lesiones de *dermatitis seborreica* o de *dermatitis periorifical*. La dermatitis seborreica suele afectar a zonas con alta densidad de folículos pilosebáceos. Es característica su descamación pitiriásica acompañada de áreas mal delimitadas de eritema en cuero cabelludo, pliegues faciales y zona preesternal. La dermatitis periorifical se localiza en zona peribucal, perinasal y periocular y cursa con lesiones de tipo pápula o pústula habitualmente sobre áreas de descamación y eritema que dan un aspecto de rugosidad a la piel afecta.

La *dermatitis de contacto* es otra entidad habitual en la mujer gestante debido a que la alteración de la función barrera de la piel propia de esta etapa, donde se ve facilitada la penetración tanto de alérgenos como de agentes externos irritantes. Por este motivo, habitualmente durante el embarazo se recomienda evitar la utilización de cosméticos que contengan altas concentraciones de aceites esenciales.

Un denominador común para mejorar la dermatitis gestacional es reforzar la función barrera de la piel manteniendo una *correcta hidratación*. Controlar los niveles de estrés también contribuye a disminuir la frecuencia e intensidad de los rebotes. El tratamiento específico depende del tipo y de la gravedad de la erupción, así como del historial clínico y los antecedentes de cada paciente. En caso de precisarse, no hay inconveniente en utilizar ciertas cremas con corticoides durante el embarazo para disminuir la inflamación de la piel.

Como conclusión, el embarazo *per se* no supone un factor de riesgo para sufrir enfermedades alérgicas; sin embargo, ante determinadas circunstancias o factores predisponentes (individuales y ambientales), pueden desencadenarse episodios o crisis alérgicas, ocasionando a menudo síntomas clínicos molestos. La prevención de las crisis y un adecuado control en las mujeres ya alérgicas es la base para evitar complicaciones tanto maternas como fetales. Un embarazo bien controlado, en un entorno ambiental sano, donde se fomenten los hábitos saludables, evitando el sobrepeso y el sedentarismo, son la base de la prevención del riesgo del debut de enfermedades alérgicas en los niños.

Bibliografía

1. Chen Y, Zhu J, Lyu J, et al. Association of Maternal Prepregnancy Weight and Gestational Weight Gain With Children's Allergic Diseases. *JAMA Netw Open*. 2020;3(9):e2015643. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.1564.
2. Thacher JD, Gruziova O, Pershagen G, Neuman Å, Wickman M, Kull I, Melén E, Bergström A. Pre- and postnatal exposure to parental smoking and allergic disease through adolescence. *Pediatrics*. 2014 Sep; 134(3):428-34. doi: 10.1542/peds.2014-0427. PMID: 25136039.
3. Morales E, Garcia-Esteban R, de la Cruz OA, Basterrechea M, Lertxundi A, de Dicastillo MD, Zabaleta C, Sunyer J. Intrauterine and early postnatal exposure to outdoor air pollution and lung function at preschool age. *Thorax*. 2015 Jan; 70(1):64-73. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205413. Epub 2014 Oct 20. PMID: 25331281.
4. Cookson H, Granell R, Joinson C, Ben-Shlomo Y, Henderson AJ. Mothers' anxiety during pregnancy is associated with asthma in their children. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Apr; 123(4):847-53.e11. doi: 10.1016/j.jaci.2009.01.042. PMID: 19348924; PMCID: PMC2726292.
5. Bonham CA, Patterson KC, Strek ME. Asthma Outcomes and Management During Pregnancy. *Chest*. 2018 Feb; 153(2):515-527. doi: 10.1016/j.chest.2017.08.029. Epub 2017 Sep 1. PMID: 28867295; PMCID: PMC5815874.
6. Pali-Schöll I, Motala C, Jensen-Jarolim E. Asthma and allergic diseases in pregnancy a review. *World Allergy Organ J*. 2009 Mar; 2(3):26-36. doi: 10.1186/1939-4551-2-3-26. PMID: 21151812; PMCID: PMC2999828.
7. Yang CS, Teeple M, Muglia J, Robinson-Bostom L. Inflammatory and glandular skin disease in pregnancy. *Clin Dermatol*. 2016; 34(3):335-43.
8. Tyler KH. Physiological skin changes during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*, 58(1):119-124. 2015



Este libro fue impreso en los talleres gráficos de Serviprensa, S. A. en el mes de abril de 2022. La edición consta de 2,500 ejemplares en papel couche.

Apreciados compañeros, ya tenemos por fin a nuestra disposición el libro **“Abordaje Multidisciplinario de las Enfermedades Alérgicas”** cuyo contenido y originalidad hacen de él una obra de referencia en castellano para su estudio y consulta.

Se abordan temas relevantes sobre diferentes aspectos alergológicos (*alergia respiratoria, alergia cutánea, alergia alimentaria, anafilaxia, alergia y embarazo*), y lo hace desde un punto de vista multidisciplinar contando con diversas especialidades (*Otorrinolaringología, Neumología, Dermatología, Oftalmología, Ginecología, Atención Primaria, Pediatría y también Urgenciología*) que tienen indudablemente un papel importante en el manejo de estas enfermedades, hecho que aumenta su valor intrínseco y en gran medida su interés; se abordan también otros aspectos de gran importancia como la afectación de la calidad de vida y novedosos como la aplicación de las nuevas tecnologías en Alergología que nos van a acompañar de forma intensa en estos próximos años.

En definitiva, considero que va a mejorar nuestra práctica clínica lo que redundará en un mejor diagnóstico, manejo y tratamiento de nuestros pacientes.

Quiero agradecer desde estas líneas y poner de manifiesto, la gran labor de coordinación de nuestros compañeros Guillermo Ángeles y Jose Alberto Torres, así como su inquebrantable ilusión y perseverante empeño en conseguir esta magnífica obra.

Un fuerte abrazo de mi parte y mi convencimiento de que este libro será de gran utilidad.

Antonio Luís Valero Santiago

Jefe de Sección de Alergología. Hospital Clínic de Barcelona, España.

Presidente de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica.



Patrocinado por:

Desde **1994**



Ofreciendo la **mejor formación**