

ACTUALIZACIÓN EN ALERGOLOGÍA PARA MÉDICOS DE ATENCIÓN PRIMARIA

Manuel Alcántara Villar
(Coordinador)

Manuel Alcántara Villar
(Coordinador)

**ACTUALIZACIÓN EN ALERGOLOGÍA
PARA MÉDICOS DE ATENCIÓN PRIMARIA**

Manuel Alcántara Villar
(Coordinador)

**ACTUALIZACIÓN EN ALERGOLOGÍA
PARA MÉDICOS DE ATENCIÓN PRIMARIA**



EDITA:

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE ANDALUCÍA

Servicio de Publicaciones UNIA (Sevilla, 2018)

Monasterio de Santa María de las Cuevas

Américo Vespucio, 2. Isla de la Cartuja, Sevilla

publicaciones@unia.es

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

© De la coordinación: Manuel Alcántara Villar

Cubierta: Diseñada a partir de una fotografía de Luis Palacios Colom

Fecha de la edición: 2018

ISBN: 978-84-7993-340-1

DEPÓSITO LEGAL: SE 1921-2018

ÍNDICE

Presentación	6
Capítulo 1. Manejo práctico de una crisis asmática	8
Capítulo 2. Dermatitis atópica. Actualización clínica, diagnóstica y terapéutica.....	22
Capítulo 3. Alergia a medicamentos. Conceptos básicos y actitud a seguir por el médico de atención primaria	48
Capítulo 4. Anafilaxia. Manejo práctico de autoinyectores de adrenalina	72
Capítulo 5. ¿Qué pacientes debemos derivar a Alergología?	88
Capítulo 6. Inmunoterapia con alérgenos: Técnicas de administración, protocolos de actuación, control reacciones adversas y seguimiento ambulatorio.....	116
Capítulo 7. Diagnóstico alergológico: Realización e interpretación de pruebas en alergología	127
Capítulo 8. Urticaria crónica. Peculiaridades en la infancia, embarazo y lactancia.....	145
Sobre los autores	165

PRESENTACIÓN

MANUEL ALCÁNTARA VILLAR

Coordinador

La frecuencia de las enfermedades alérgicas se ha incrementado exponencialmente en las últimas décadas en países desarrollados. Actualmente la alergia afecta aproximadamente al 30% de la población mundial. Una respuesta eficaz y eficiente, por parte de todos los médicos implicados en la atención a los pacientes que padecen este tipo de enfermedades, va a originar un aumento importante de la calidad de vida de los mismos. Por todo ello, es muy importante la formación de los médicos de atención primaria en el manejo de este tipo de patologías.

Con esta obra, queremos contribuir a que el médico de atención primaria sea capaz de dar una respuesta eficaz a los principales motivos de consulta de la población alérgica.

A lo largo de sus ocho capítulos, se describe desde una perspectiva práctica el manejo más adecuado de la alergia a medicamentos, de las crisis de asma, la anafilaxia, la dermatitis atópica o la urticaria crónica. También se profundiza en la correcta realización e interpretación de las distintas pruebas alérgicas, el manejo

de la inmunoterapia y el conocimiento de los criterios de derivación a alergología, con objeto de asegurar una adecuada coordinación entre niveles asistenciales.

Para finalizar, quiero expresar mi más sincero agradecimiento, por el esfuerzo y tiempo dedicado en la elaboración de esta obra a todos los autores de los distintos capítulos.

De igual forma, quiero agradecer al personal de publicaciones de la Universidad Internacional de Andalucía, sin la cual no hubiera sido posible la edición de esta obra.

Manuel Alcántara Villar
Coordinador

CAPÍTULO 1

MANEJO PRÁCTICO DE UNA CRISIS ASMÁTICA

GERARDO PÉREZ CHICA,
CELIA LACÁRCEL BAUTISTA Y MARÍA LÓPEZ LÓPEZ
*FEA Neumología. UGC. Aparato Respiratorio.
Complejo Hospitalario de Jaén*

1. Introducción

El asma es una enfermedad crónica de amplia prevalencia mundial. A pesar de la eficacia y la seguridad de su tratamiento actual, la gran mayoría de los pacientes están insuficientemente controlados. Aunque algunos estudios sugieren un descenso de su morbilidad, todavía hoy muchos pacientes presentan exacerbaciones de tal magnitud que pueden poner en riesgo sus vidas y requieren una inmediata atención en los Servicios de Urgencias, representando una de las causas más frecuentes de consulta en dichos servicios (del 1 al 12 % de todas las consultas) y de ellas entre el 20 y el 30 % requiere hospitalización. Las mujeres tienen el doble de riesgo en comparación con los varones de ingresar en un hospital por una exacerbación asmática.

Pese a los avances terapéuticos actuales sobre la enfermedad, todavía quedan aspectos subsidiarios de mejora. Entre éstos, la adecuada asistencia de los pacientes por una exacerbación asmática, la administración óptima y rápida del tratamiento incluyendo broncodilatadores, corticoesteroides y oxigenoterapia permite

revertir la obstrucción bronquial y preservar la vida del paciente. Todo ello conlleva una elevada carga económica y representa por lo menos un 50 % del coste total de la asistencia en esta enfermedad.

2. ¿Qué es una crisis asmática?

La Guía Española para el manejo del Asma (GEMA) en su última edición define las exacerbaciones (agudizaciones, ataques o crisis) como episodios de empeoramiento de la situación basal del paciente que requieren modificaciones en el tratamiento. Deben identificarse clínicamente como cambios en los síntomas, o en la medicación de alivio, o en la función pulmonar respecto a la variación diaria de un paciente en concreto.

Según la rapidez de instauración de las crisis, existen dos tipos: las de instauración lenta (normalmente en días o semanas) y las de instauración rápida (en menos de 3 horas), que deben identificarse por tener causas, patogenia y pronóstico diferentes. Las de instauración lenta (más del 80 % de las que acuden a Urgencias) se deben frecuentemente a infecciones respiratorias altas o a un mal control de la enfermedad por incumplimiento terapéutico; el mecanismo fundamental del deterioro es la inflamación y la respuesta al tratamiento es también lenta. Mientras que las de instauración rápida se deben a alérgenos inhalados, fármacos (AINE o β -bloqueantes), alimentos (por alergia alimentaria, especialmente, leche y huevo en la infancia y panalérgenos relacionados con proteínas transportadoras de lípidos en frutos secos, frutas y vegetales; o por aditivos y conservantes) o estrés emocional; el mecanismo es la broncoconstricción y, aunque tienen una mayor gravedad inicial (con mayor riesgo de intubación y muerte), la respuesta al tratamiento es más favorable y rápida.

Desde el punto de vista clínico son episodios caracterizados por un aumento progresivo en la dificultad para respirar, sensación de falta de aire, sibilancias, tos y opresión torácica, o una combinación de estos síntomas. A esto se le agrega una disminución en el flujo de aire espirado, que puede documentarse y cuantificarse a través de la medida de la función pulmonar (volumen espiratorio máximo en el primer segundo [FEV1] o flujo espiratorio máximo [FEM]).

La Iniciativa Global para el Asma (GINA) propone, de acuerdo con el grado de control de la enfermedad, una clasificación que incluye el asma controlada, parcialmente controlada e incontrolada. El asma incontrolada sería aquella en la que, a pesar de una estrategia terapéutica adecuada a su nivel de gravedad, las manifestaciones clínicas no se ajustan a los criterios definidos como control de la enfermedad.

El riesgo para presentar una exacerbación se relaciona con el nivel de gravedad clínico, funcional, respiratorio y de la inflamación bronquial, con un tratamiento preventivo antiinflamatorio insuficiente y con un mal cumplimiento del tratamiento por parte del paciente. La intensidad de la crisis puede oscilar desde episodios leves hasta otros de extrema gravedad que pueden poner en riesgo la vida del paciente. Si bien la medida de la función pulmonar es el indicador más fiable de la limitación en el flujo aéreo, la evaluación de los síntomas puede ser, sin embargo, una medida más sensible del comienzo de una exacerbación debido a que el incremento de éstos, por lo general, precede al deterioro espirométrico. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que una proporción significativa de los asmáticos puede presentar una disminución en la percepción a la obstrucción de la vía aérea, lo que puede conducir a que estos pacientes tengan una disminución significativa de la función pulmonar sin un cambio de los síntomas). Esta situación afecta especialmente a los pacientes con antecedentes de asma casi fatal y también es más probable en los varones. El término “estado asmático” (status asmático), actualmente menos utilizado, hace referencia a una crisis de extrema gravedad y de duración prolongada. Por otro lado, la denominación de asma de riesgo vital o casi fatal engloba a las crisis definidas por la presencia de eventos tales como parada cardiorrespiratoria, intubación orotraqueal y ventilación mecánica, requerimiento de ingreso a una unidad de cuidados intensivos (UCI), así como la presencia de hipercapnia > 50 mmHg y/o acidemia con $\text{pH} < 7,30$.

3. ¿Cómo se debe evaluar la gravedad de una crisis asmática?

El tratamiento del agravamiento del asma y las exacerbaciones debe considerarse un espectro continuo, que va desde el automanejo por parte del paciente con un plan de acción por escrito contra el asma hasta el tratamiento de los síntomas más

graves en Atención Primaria, un Servicio de Urgencias o el Hospital. Es fundamental la evaluación de la gravedad de las crisis asmáticas, ya que la mortalidad del asma se asocia frecuentemente con un fracaso en el reconocimiento de la severidad de los ataques.

Debemos plantearnos como objetivo adaptar, de forma individual, la pauta terapéutica e identificar los pacientes con mayor riesgo. Este proceso requiere el análisis de diferentes medidas de valor desigual. El reconocimiento inadecuado o la ausencia de medidas objetivas son algunas de las causas más frecuentes de fracaso terapéutico.

La evaluación de la gravedad de las crisis asmáticas y su clasificación, se basa en criterios tanto clínicos como funcionales (Tabla 1), realizándose en dos etapas, al inicio (evaluación estática) y tras el tratamiento (evaluación dinámica).

Tabla 1. Evaluación de la gravedad de la crisis asmática.
(Fuente: GEMA 4.3 -2018-, GINA 2018, PAI asma-2012-)

	Leve	Moderada	Grave	Asma riesgo vital	Interpretación
Disnea	Al andar Puede estar tumbado	Sentado Al hablar	En reposo Al hablar		Presente en casi todos los pacientes. Difícil de cuantificar. Pobre correlación con la obstrucción
Habla	Párrafos	Frases entrecortadas	Palabras		Difícil de medir. Pobre correlación con la obstrucción
Frecuencia respiratoria (x')	Aumentada	Aumentada	> 30 rpm		Menos del 10 % de los asmáticos graves presentan una frecuencia respiratoria > 25

Frecuencia cardiaca (x')	< 100 lpm	100-120 lpm	> 120 lpm	Bradicardia	No más del 15 % con crisis graves presentan una frecuencia cardíaca > 120
Uso de musculatura accesoria	Ausente	Suele aparecer	Habitual	Movimiento paradójico toracoabdominal	Indicador de obstrucción grave de la vía aérea y/o fatiga diafragmática
Sibilancias	Sibilancias espiratorias	Sibilancias inspiratorias y espiratorias abundantes	Sibilancias inspiratorias y espiratorias abundantes y fuertes, o hipofonesis importante	Silencio auscultatorio	Presentes en casi todos los pacientes. Pobre correlación con la obstrucción
Nivel de consciencia	Normal o algo agitado	Suele estar agitado	Algo disminuido o muy agitado	Disminuido, confuso, obnubilado	Signo tardío
Pulso paradójico	Ausente <10 mm Hg	10-25 mm Hg	> 25 mm Hg	Ausencia (fatiga muscular)	Difícil de medir y poco fiable
FEV1 o PEF	> 70%	50-70%	33-50%		Medida objetiva de la obstrucción de la vía aérea y de la respuesta al tratamiento
SaO2 (%)	> 95%	92-95%	< 92%	< 90%	Determina el nivel de hipoxemia. Pobre predictor de la respuesta al tratamiento
PaO2 mmHg	Normal	80-60	< 60		Pobre correlación con el nivel de obstrucción

PaCO ₂ mmHg	< 40	< 40	> 40		Signo tardío. Pobre correlación con el nivel de obstrucción
Uso de β ₂ agonistas	Incrementado pero con respuesta	Incrementado pero con respuesta	Incrementado o abusivo pero sin respuesta	Abusivo sin respuesta	

FEM: flujo espiratorio máximo; FEV₁: volumen espiratorio máximo en el primer segundo; lpm: latidos por minuto; PaCO₂: presión arterial de anhídrido carbónico; PaO₂: presión arterial de oxígeno; rpm: respiraciones por minuto.

La evaluación inicial (estática) debería incluir los siguientes aspectos: una anamnesis detallada que nos aporte información sobre el posible desencadenante de la crisis, la duración de la misma y el tratamiento previo realizado por el paciente, la exploración física nos permitirá identificar los síntomas y los signos que indiquen extrema gravedad o riesgo vital (tabla 2), y medir de forma objetiva (si fuese posible) el grado de obstrucción al flujo aéreo mediante la determinación del FEV₁ o del PEF y su repercusión en el intercambio gaseoso.

Tabla 2. Factores predisponentes de asma de riesgo vital.
Modificado de GEMA 4.3 (2018) y Proceso Asistencial Integrado: Asma (2012)

• Historia previa de ingresos en UCI o intubación/ventilación mecánica
• Signos o síntomas de asma de riesgo vital (riesgo de parada respiratoria inminente)
• Hospitalizaciones por asma al menos una vez el último año o 3 o más consultas en Servicios de Urgencias por crisis ese año
• Tratamiento continuado con corticosteroides orales actual o reciente
• Abuso de β ₂ adrenérgicos de acción corta (>2 cartuchos de salbutamol/mes)
• Historia psiquiátrica, alcoholismo, abuso de sedantes y/o problema social que dificulten la adhesión al tratamiento
• Comorbilidad: enfermedad cardiovascular, otra enfermedad pulmonar crónica
• Instauración brusca de la crisis
• Ausencia de un plan terapéutico adecuado, no cumplidores del mismo o pacientes sin control periódico de la enfermedad

La evaluación de respuesta al tratamiento (denominada evaluación dinámica), consiste en: comparar los cambios obtenidos en el grado de obstrucción al flujo aéreo respecto a los valores basales, predecir la respuesta al tratamiento y valorar la necesidad de otras pruebas diagnósticas.

La medición repetida del grado de obstrucción, bien sea con la determinación del FEV1 o en su defecto el FEM, es la mejor forma de evaluar la respuesta al tratamiento y proceder a la toma de decisiones terapéuticas. En pacientes con obstrucción grave, se considera una respuesta satisfactoria cuando el FEV1 o el FEM son superiores al 45 % del valor predicho a los 30 min del inicio del tratamiento, y el FEM presenta un incremento mínimo de 50 l/min sobre su valor basal. El uso de índices predictivos es poco práctico, se encuentra limitado por diferencias en la gravedad, la edad y las características demográficas de los pacientes, en los criterios de hospitalización y evolución, en los protocolos terapéuticos utilizados, así como por la ausencia de validación de dichos índices. Cuando la respuesta terapéutica, medida con parámetros objetivos, no es adecuada, estará indicado realizar otras exploraciones, como la radiología torácica y la gasometría arterial, con el fin de descartar complicaciones. La monitorización de la SaO2 debe realizarse durante todo el tratamiento. El uso de la gasometría arterial en forma repetida tampoco será necesario para determinar la mejoría o no del paciente. En caso de no conseguir una saturación mayor del 90%, a pesar de la oxigenoterapia, es necesario realizar una gasometría arterial. En función de los resultados obtenidos tras el tratamiento debe valorar la necesidad de realizar otras exploraciones complementarias.

4. ¿Cómo se debe tratar una crisis asmática?

La instauración precoz del tratamiento es fundamental en el manejo de las crisis asmáticas. El objetivo fundamental del tratamiento de una crisis debe ser doble, intentando siempre preservar la vida del paciente y revertir la exacerbación lo más rápidamente posible. A diferencia de la estrategia terapéutica comúnmente utilizada en el tratamiento de mantenimiento del asma, en donde los glucocorticoides inhalados (GCI), ocupan un lugar fundamental del mismo, en la exacerbación

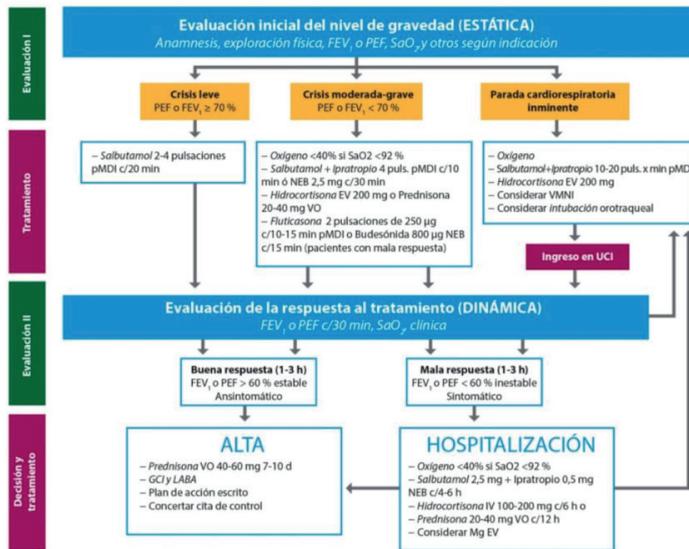
asmática este papel lo desempeña la administración de oxígeno y broncodilatadores de acción rápida. Por tanto, los objetivos específicos, son:

- Corregir la hipoxemia (cuando existe en forma significativa) mediante la administración de O₂.
- Revertir la obstrucción de la vía aérea con la utilización de broncodilatadores.
- Disminuir la inflamación a través del uso de GCC sistémicos.

En función de la intensidad o gravedad de la agudización asmática, se proponen actuaciones terapéuticas diferenciadas y que quedan reflejadas en la Figura 1, y en las Tablas 3 y 4 se describe el tratamiento farmacológico a emplear según la gravedad y las dosis habitualmente recomendadas. La guía GEMA diferencia 3 tipos de agudizaciones a la hora de indicar los distintos esquemas terapéuticos.

Figura 1. Tratamiento exacerbación asmática.

Fuente: GEMA 4.3 (2018)



FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo; SaO₂: saturación de oxihemoglobina; pMDI: inhalador presurizado; NEB: nebulizado; VO: vía oral; EV: vía endovenosa; GCI: glucocorticoides inhalados; VMNI: ventilación mecánica no invasiva; min: minuto; mg: miligramo; µg: microgramo; c/: cada; LABA: agonista β₂-adrenérgico de acción larga

Tabla 3. Vías, dosis e intervalos de administración de los fármacos utilizados en el tratamiento de la exacerbación leve del asma.

(Fuente: modificado de referencia 5)

Clase terapéutica	Fármacos	Dosis y vía	Presentación
Agonistas B2-adrenérgicos de acción rápida	Salbutamol o terbutalina	2-4 inhalaciones cada 20 min durante la primera hora. Posteriormente, 2 inhalaciones cada 3-4 h	- Inhalador de dosis medida: 100 mg por inhalación. - Ampollas para nebulizar (2,5 mg por dosis)
Glucocorticoides sistémicos	Prednisona	0,5-1 mg/kg de peso por vía oral durante 7 días	

Los pacientes deben disponer de un plan escrito de control de la crisis: esteroide sistémico + broncodilatador. El empleo de estos fármacos no suple a la terapia combinada para el control a largo plazo. La falta de control de los síntomas a corto plazo es indicación para acudir al hospital. El paciente debe ser remitido para su seguimiento/revisión a su Médico de Familia.

Tabla 4. Fármacos y dosis de los fármacos empleados comúnmente en el tratamiento de la crisis asmática moderada-grave.

(Fuente: Proceso Asistencial Integrado: Asma-2012-, modificado de GEMA 4.3-2018-)

Grupos terapéuticos	Fármacos	Dosis
Agonistas $\beta 2$ adrenérgicos inhalados	Salbutamol Terbutalina Formoterol	<ul style="list-style-type: none"> ■ 4-8 pulsaciones (100 μg/pulsación) c/10- 15 min (IP + cámara) ■ 2,5-5,0 mg c/20 min (NEB intermitente) ■ 10-15 mg/h (NEB continua) ■ 24-36 μg (Turbuhaler)
Agonistas $\beta 2$ adrenérgicos sistémicos	Salbutamol	■ 200 μ g iv en 20 min seguido por 0,1-0,2 μ g/kg/min
Anticolinérgicos	Bromuro de ipratropio	<ul style="list-style-type: none"> ■ 4-8 pulsaciones (18 μg/pulsación) c/10-15 min (IP + cámara) ■ 0,5 mg c/20 min (NEB intermitente)
Glucocorticoides sistémicos	Prednisona Hidrocortisona	<ul style="list-style-type: none"> ■ 20-40 mg c/12 h (vo) ■ 100-200 mg c/6 h (ev)
Glucocorticoides inhalados	Fluticasona Budesonida	<ul style="list-style-type: none"> ■ 2 pulsaciones (250 μg/pulsación) c/10-15 min (IP + cámara) ■ 800 μg c/20 min (NEB)
Sulfato de magnesio sistémico		■ 2 g a pasar en 20 min (ev)
Sulfato de magnesio inhalado		■ 145-384 mg en solución isotónica (NEB)

Abreviaturas: IP: inhalador presurizado; NEB: nebulizado; vo: vía oral; ev: vía endovenosa.

4.1. Exacerbación leve

Las crisis más leves pueden tratarse, además de en los Servicios de Urgencias hospitalarios, en casa por el propio paciente y en centros de Atención Primaria siempre que se asegure una correcta valoración clínica y funcional respiratoria, y de la respuesta al tratamiento en las primeras 2 horas.

Según los criterios de clasificación de la gravedad de la exacerbación descritos con anterioridad, se entiende como exacerbación leve la que cursa con un FEV1 o FEM > 70 % del valor teórico, una SaO₂ > 95 % y sin signos de fracaso ventilatorio. Su tratamiento puede realizarse en el medio ambulatorio (no hospitalario); no obstante, la falta de respuesta favorable en los primeros 30-40 minutos de tratamiento, o la progresión a una mayor gravedad, obligará al traslado inmediato del paciente a un Servicio de Urgencias.

La pauta de tratamiento a seguir no depende del lugar en donde se atiende al paciente y debe incluir la administración de broncodilatadores agonistas β₂-adrenérgicos de acción rápida (salbutamol o terbutalina) (SABA), glucocorticoides orales y oxígeno, si lo precisa. No es necesario añadir bromuro de ipratropio en crisis leves, ni deben prescribirse antibióticos de forma rutinaria.

La utilización de glucocorticoides vía sistémica proporciona una mejoría más rápida y previenen las recaídas tempranas. Excepto en crisis muy leves, deben administrarse siempre y de forma lo más precoz posible.

4.2 Exacerbación moderada-grave

Se entiende como tal las que cursan con un FEV1 o FEM < 70 % del valor teórico, o con una SaO₂ < 95 % y/o con signos clínicos de fracaso ventilatorio. La mayoría de ellas, al momento de recibir tratamiento, presentan una evolución > 6 h, días e incluso semanas. Esto implica la existencia de un período suficiente como para iniciar un tratamiento efectivo.

La primera medida a tomar en este tipo de exacerbaciones es la administración de oxígeno sin demora, mediante cánula nasal o mascarilla tipo Venturi, a

un flujo que permita conseguir una saturación superior a 90 % (95 % en embarazadas o patología cardiaca concomitante).

Los agonistas β 2-adrenérgicos de acción corta inhalados (SABA) son los fármacos broncodilatadores más eficaces y rápidos en el tratamiento de la exacerbación asmática. Dosis e intervalos deberán individualizarse de acuerdo con la gravedad de la exacerbación del paciente, la respuesta al tratamiento y el sistema de administración utilizado. Por lo menos, dos terceras partes de los pacientes presentarán una buena respuesta y de ellos la mayoría no requerirán más de 12 pulsaciones administradas con cartucho presurizado en cámara espaciadora o 3 nebulizaciones. No hay evidencia que apoye el uso de una vía distinta a la inhalatoria para la administración de la medicación broncodilatadora, debiendo reservarse la vía intravenosa para pacientes bajo ventilación mecánica o cuando no hay respuesta a la inhalatoria.

La combinación de bromuro de ipratropio y salbutamol por vía inhalada, administrada en dosis repetidas en las crisis moderadas y graves, produce beneficios en términos de función pulmonar y hospitalizaciones.

Los glucocorticoides sistémicos deben administrarse de forma precoz (dentro de la primera hora del tratamiento en urgencias) en todos los pacientes con exacerbaciones moderadas o graves, o que no responden al tratamiento inicial. La vía de administración de elección de los glucocorticoides es la oral, al ser tan efectiva, rápida, menos invasiva y más económica que la intravenosa. La vía intravenosa se reserva cuando el paciente tiene una disnea tan intensa que le impide la deglución, presenta vómitos o se encuentra sometido a ventilación mecánica. Una estrategia terapéutica de 7-10 días de duración tras su alta en el Servicio de Urgencias, consistente en la administración de prednisona, reduce las recaídas, así como el empleo de broncodilatadores. En el caso de que la duración del tratamiento no supere los 15 días, éste se podrá iniciar y finalizar en forma brusca, sin incrementos o descensos progresivos de la dosis.

El empleo de los glucocorticoides inhalados no debe sustituir la utilización de glucocorticoides sistémicos, pero su uso está indicado en este tipo de exacerbaciones, ya que pueden actuar como medicación de rescate o alivio. Así, administrados junto con broncodilatadores en forma repetida, a intervalos no mayores de

30 min y durante por lo menos 90 min, producen un incremento temprano (1-2 h) de la función pulmonar, y producen una reducción de las hospitalizaciones.

Las teofilinas no deben emplearse en la agudización por la menor eficacia comparada con salbutamol y su menor seguridad, por lo que el uso de la aminofilina iv. no se recomienda como consecuencia de su bajo poder broncodilatador y de sus importantes efectos secundarios.

La adrenalina únicamente estaría indicada en el caso de que la crisis asmática esté englobada en un cuadro de anafilaxia.

El uso de sulfato de magnesio por vía iv no se recomienda como tratamiento de rutina y sólo ha mostrado algún beneficio en el subgrupo de pacientes con obstrucción muy grave o con hipoxemia persistente. El empleo de una dosis única de 2 g en perfusión reduce la necesidad de hospitalización.

Respecto a los antagonistas de los leucotrienos, tanto por vía oral como intravenosa, no existen datos que respalden su uso. Existe algún estudio en el que su utilización por vía iv o vía oral en pacientes con exacerbaciones moderadas produce un modesto incremento de la función pulmonar dentro de los primeros 30 minutos de su administración.

No existe evidencia que apoye el uso de antibióticos, salvo que haya clara clínica de infección respiratoria, no existiendo estudios que demuestren que los antibióticos modifiquen la evolución de las exacerbaciones en el Servicio de Urgencias.

No se recomienda el aporte de hidratación con grandes volúmenes de fluidoterapia, ni la fisioterapia respiratoria o la administración de mucolíticos. La medicación ansiolítica y los sedantes se encuentran totalmente contraindicados debido a su efecto depresor del centro respiratorio.

En caso de encontrarnos ante un paciente con persistencia de insuficiencia respiratoria refractaria o síntomas o signos de exacerbación grave a pesar del tratamiento, existe la posibilidad de utilizar la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) o remitir al paciente a la UCI para intubación orotraqueal y ventilación mecánica. Debe evitarse la intubación nasal debido a la alta incidencia de sinusitis en los asmáticos, así como la posible presencia de pólipos nasales.

5. ¿Qué criterios debemos de tener para indicar el ingreso hospitalario del paciente con una crisis asmática?

La decisión de ingreso debe realizarse en base a un seguimiento clínico y funcional durante las tres primeras horas de inicio del tratamiento de la crisis porque, más allá de este periodo, no se suele incrementar de manera significativa el nivel de broncodilatación ya conseguido. Los pacientes que han recibido un tratamiento adecuado durante dicho plazo y permanecen sintomáticos, que requieren la administración de suplementos de O₂ para mantener una SaO₂ > 90 % y que muestran una reducción persistente de la función pulmonar (FEV₁ o FEM < 40 %) deberían ser hospitalizados.

En todos los casos, se recomienda observar al paciente durante 60 min para confirmar la estabilidad previamente al alta.

6. ¿Qué pacientes deberían de ingresarse en una Unidad de Cuidados Intensivos?

Los pacientes exacerbados y que presenten una obstrucción muy grave con deterioro de su estado general, deberían ingresar en una UCI. Otras indicaciones de ingreso incluyen parada respiratoria, alteración del nivel de conciencia, SatO₂ < 90 % a pesar de la administración de O₂ suplementario, hipercapnia o necesidad de intubación orotraqueal y soporte ventilatorio, o neumotórax.

7. ¿Cuáles deben de ser los criterios del alta del Servicio de Urgencias?

El paciente puede ser dado de alta cuando tiene síntomas escasos y ha reducido la necesidad de medicación de rescate, y se puede indicar un tratamiento que puede realizar en su domicilio.

Antes del alta debería realizarse un plan educativo mínimo que incluya comprobación de la técnica de inhalación y administración de un Plan de Acción por escrito. Así mismo, se concertará visita con su médico habitual antes de siete días.

8. Bibliografía

- 1) ALCÁNTARA, M. (2014). Manejo de las exacerbaciones en el paciente asmático adulto con alergia al polen de olivo en M. Alcántara (coordinador), Abordaje integral del paciente con asma por alergia al polen del olivo, Sevilla: Universidad Internacional de Andalucía, pp. 289-304.
- 2) Asma: Proceso Asistencial Integrado. Consejería de Salud, Junta de Andalucía. Junio 2012, pp. 155- 166
- 3) GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA) (2018). .Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO workshop report. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Updated 2018. Disponible en: <http://www.ginasthma.com>
- 4) Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) 4.3. (2018). Guía española para el manejo del asma. Madrid: Luzón 5, S.A. Disponible en: <http://www.gemasma.com>
- 5) RODRIGO, GJ. Et al (2010). Guía ALERTA 2. América Latina y España: Recomendaciones para la prevención y el tratamiento de la exacerbación Asmática. Arch Bronconeumol. 2010;46(Supl.7): 2-20.

CAPÍTULO 2

DERMATITIS ATÓPICA. ACTUALIZACIÓN CLÍNICA, DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA

FÁTIMA G. MORENO-SUÁREZ Y PEDRO ACEITUNO MADERA
*FEA Dermatología Medico-Quirúrgica y Venereología.
Complejo Hospitalario de Jaén*

1. Introducción

La dermatitis atópica (DA), o eccema atópico, es una enfermedad inflamatoria cutánea, crónica, de curso fluctuante, con recaídas y remisiones, de carácter multifactorial y genéticamente determinada, que se relaciona con un estado de hipersensibilidad frente a alérgenos variados denominado atopia, de la que suele ser la primera manifestación clínica.

La atopia puede definirse como la existencia de una predisposición familiar a producir una respuesta inmunitaria, mediada por inmunoglobulina E (Ig E), frente a pequeñas cantidades de alérgenos, y a desarrollar ciertas enfermedades como asma bronquial, rinoconjuntivitis alérgica o eccema, debido a una hipersensibilidad de la piel y mucosas frente a sustancias medioambientales, que se asocia a una producción aumentada de Ig E y/o una reactividad no específica alterada. Es lo que se considera la “Marcha Atópica”, que se refiere a la progresión de dermatitis atópica a rinitis y asma alérgico.

2. Epidemiología

La dermatitis atópica es una enfermedad altamente prevalente que puede llegar a afectar hasta un 20% de los niños y hasta un 10% de los adultos.

La prevalencia es superior en países desarrollados e industrializados frente a los países agricultores como China y el Este de Europa. Algunos de los factores que se han asociado a la mayor incidencia de enfermedad atópica incluyen grupo familiar pequeño, nivel de educación e ingresos elevados, migración desde ambientes rurales a urbanos, y aumento en el uso de antibióticos, lo que se ha denominado el *estilo de vida occidental*. Esto derivó en la “hipótesis higiénica” por la cual las enfermedades alérgicas podrían prevenirse mediante la “infección en la infancia temprana transmitida por un contacto no higiénico con hermanos mayores”.

En un 75% de los pacientes la DA debuta antes de los 6 meses de vida y en un 30% entre el primer y quinto año de vida, con tendencia a mejorar o remitir después de la pubertad, aunque hay casos que no consiguen esta mejoría o que en los primeros años de la vida alcanza niveles de severidad que afectan de forma importante la salud y el desarrollo social de los pacientes.

La frecuencia de la enfermedad es bastante similar al ser analizada por sexos, aunque con una discreta preponderancia en el sexo femenino, con una relación 1,3:1.

La DA suele experimentar una influencia estacional, mejorando en verano y empeorando en invierno, con reagudizaciones en primavera y otoño.

3. Etiopatogenia

La patogenia del eccema atópico es multifactorial, influyen factores genéticos, alteraciones inmunológicas con predominio de los linfocitos Th2, productores de IL-4, IL-5, IL-13, que explicaría la producción de IgE, la eosinofilia y el infiltrado tisular de eosinófilos. También existe una disfunción de la barrera cutánea y una hiperreactividad ante determinados desencadenantes ambientales (alérgenos alimentarios, inhalantes, microorganismos, etc.), que condicionan prurito, ciclos de brotes y períodos de remisión, pero con evidencia de inflamación subclínica en la piel no lesionada. El prurito es un síntoma destacado de la DA, el control del

mismo es importante ya que la irritación mecánica producida por el rasado puede inducir la liberación de quimiocinas y citocinas proinflamatorias, conduciendo a un ciclo rascado/prurito que perpetuaría las lesiones cutáneas. También hay que tener en cuenta los factores desencadenantes de los brotes de dermatitis atópica en el mantenimiento de la enfermedad.

3.1. Factores etiopatogénicos

Predisposición genética. Genes implicados agrupados en:

Codificadores de proteínas estructurales: complejo de diferenciación epidérmica y filagrina.

Codificadores de elementos del sistema inmunitario: citocinas.

Desequilibrio inmunológico con predominio de citocinas Th2, especialmente IL-4, IL-5, IL-13.

Paso a perfil Th1 en formas crónicas.

Alteración de la función de la barrera cutánea:

Aumento de la pérdida transdérmica de agua.

Factores neuroinmunológicos y psicológicos:

Ciclo prurito/rascado.

3.2. Factores desencadenantes

Infecciones:

Bacterianas: *Staphylococcus aureus*.

Virales: Mayor frecuencia de infecciones por herpes simple, virus del papiloma humano y poxvirus (molusco).

Fúngicas: *Malassezia*, sobre todo en afectación de cara, cuello y porción alta de tronco.

Alérgenos:

Alimentos: más importante en niños. Huevo como alérgeno más frecuente.

Aeroalérgenos: ácaros, maleza, epitelios animales y mohos

Factores irritantes:

Ropa de tipo lana, agua y agentes químicos irritantes.

Autoantígenos:

Autorreactividad en forma de Ig E frente a proteínas humanas (queratinas).

Sequedad ambiental

Estrés psicológico:

Factores neuroinmunológicos en ciclo prurito-rascado.

4. Características clínicas

La expresión clínica de la DA varía con la edad del paciente. Se distinguen 3 fases:

4.1. Fase del lactante (2 meses – 2 años)

En esta etapa predomina la afectación facial (mejillas, frente, mentón con respeto del surco nasolabial y zona periorbitaria), cuero cabelludo, superficies extensoras de las extremidades y área del pañal. Las lesiones suelen tener un marcado carácter exudativo, con eritema, vesículas, exudación y costras sobre todo a nivel facial (figuras 1 y 2). Es típica la afectación de la cara anterior del cuello, con lesiones tipo



Figura 1. Lactante de 4 meses con eritema y edemas en mejillas y excoriaciones en frente por rascado.



Figura 2. Lactante de 3 meses con lesión exudativa e impetiginizada en mejilla izquierda.



Figura 3. Lactante de 3 meses con eritema y descamación en miembros inferiores asociando excoriaciones por rascado.

intertriginosas situadas entre el mentón y el tercio superior del tórax. En tronco y en superficie ventral de extremidades (fig. 3) se puede apreciar un eritema y descamación profusos y también puede manifestarse en forma de eccema numular, caracterizado por placas redondeadas y ovaladas. Todas estas lesiones se acompañan de prurito bastante intenso que dificulta el sueño nocturno. Es rara la eritrodermia atópica. Esta fase tiene un carácter fluctuante, determinado por la irritación mecánica y las infecciones.

4.2. Fase infantil (2-12 años)

Esta fase está caracterizada por la afectación de las flexuras. Las lesiones predominan en fosas antecubitales, huecos poplíteos, muñecas, tobillos y región posterior del cuello (fig.4). Afectación frecuente de manos y de región periorbitaria y peribucal (figura 5). La liquenificación es la manifestación más notable en forma de pápulas y placas eritematosas infiltradas de superficie engrosada y tacto áspero

como consecuencia del prurito intenso y rascado mantenido. También se objetiva xerosis manifiesta, excoriaciones (fig. 6) y cuando el eccema se resuelve puede persistir durante meses una hipopigmentación postinflamatoria (fig. 7), lo que se denomina como pitiriasis alba o dartros volante. En otros niños predominan en la superficie de extensión de las extremidades las lesiones de tipo prúrigo en forma de pápulas induradas con pequeña vesícula central que se encuentra frecuentemente excoriada y cubierta de costra.



Figura 4. Placas liquenificadas en huecos poplíteos en niña de 5 años.



Figura 5. Eritema descamativo en párpados y región periocular y afectación labial en una niña de 5 años con dermatitis atópica severa.



Figura 6. Pápulas eritematosas con excoriaciones en tronco



Figura 7. Hipopigmentación postinflamatoria (Pitiriasis alba).

4.3. Fase del adolescente y adulto (a partir de 12-14 años)

Puede aparecer de novo, aunque es más frecuente que sea una continuación de la anterior fase. Existe un predominio de afectación labial (figura 8), peribuca, periocular y flexural. En esta etapa predominan las lesiones secas y descamativas junto con liquenificación y acentuación de pliegues. Es frecuente el eccema de manos (figura 9) y pueden darse casos de eritrodermia exfoliativa. Otras manifestaciones cutáneas que se pueden objetivar son la dishidrosis (figura 10), eccema numular o liquen simple crónico.



Figura 8. Adolescente de 16 años con afectación labial impetiginizada.



Figura 9: Lesiones eccematosas en antebrazos y dorso de manos con afectación de lámina ungueal.

En función de su asociación a otras enfermedades alérgicas la DA se puede clasificar en **Dermatitis atópica extrínseca**, asociada a otras enfermedades de la esfera atópica, con niveles de Ig E elevados e Ig E específica positiva o **Dermatitis atópica intrínseca**.



Figura 10. Dishidrosis en dedos de ambas manos en mujer de 50 años con dermatitis atópica.

5. Diagnóstico

El diagnóstico de la dermatitis atópica es fundamentalmente clínico, siendo el prurito un signo guía y la distribución y morfología de las lesiones según la edad del paciente datos claves que nos ayudarán en el proceso diagnóstico.

5.1. Criterios diagnósticos.

Los criterios más aceptados son los criterios de Hanifin-Rajka, deben cumplirse 3 de los 4 criterios mayores y 3 de los 23 menores (**Tabla 1**).

En 2008, Brenninkmeijer y cols., propusieron una modificación simplificada de estos criterios, adaptados para la población pediátrica, manteniendo el prurito como criterio esencial, pero modificando los criterios de localización (**Tabla 2**).

Criterios mayores (debe cumplir 3 ó más)	
-Prurito	
-Morfología y distribución característica de las lesiones:	
<ul style="list-style-type: none"> - Afectación de cara, flexuras y superficies extensoras en niños - Liquenificación de flexuras en adultos 	
-Carácter crónico y recurrente	
-Antecedentes personales o familiares de atopia (asma, rinitis, dermatitis)	
Criterios menores (debe cumplir tres ó más)	
-Xerosis	- Oscurecimiento periocular/ojeras
-Pitiriasis alba	- Dermografismo blanco o blanqueamiento retardado
-Ig E sérica elevada	- Prurito provocado por la sudoración
-Edad precoz de comienzo	- Intolerancia a la lana y disolvente lipídicos
-Eccema de pezón	-Reactividad inmediata de tipo I en las pruebas
-Queilitis	-Ictiosis/hiperlinealidad palmar/queratosis pilar
-Conjuntivitis recidivante	-Intolerancia a algunos alimentos
-Acentuación perifolicular	-Influencia de factores ambientales y emocionales
-Palidez o eritema facial	-Pliegue infraorbitario de Dennie-Morgan
-Pliegues cervicales anteriores	-Tendencia a dermatitis inespecíficas de manos y pies
-Catarata subcapsular anterior	-Tendencia infecciones cutáneas
-Queratocono	

Tabla 1. Criterios de Hanifin-Rajka de la dermatitis atópica.

Criterios diagnósticos simplificados de dermatitis atópica
<p><u>Prurito cutáneo</u> en los últimos 12 meses, y 3 ó más de los siguientes hallazgos:</p> <p>Historia de dermatitis flexural (o de las mejillas en niños < 10 años)</p> <p>Historia personal de asma o rinitis alérgica (o antecedentes de atopia en un familiar de primer grado en < 4 años)</p> <p>Antecedentes de xerosis cutánea en el último año</p> <p>Eccema flexural visible (o en mejillas o frente y superficies extensoras de extremidades en < 4 años)</p> <p>Inicio antes de los 2 años (si el niño es > 4 años)</p>

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

5.2. Determinación de la severidad.

Los sistemas de medición más utilizados son:

- **Sistema SCORAD** (SCoring Atopic Dermatitis): oscila entre 0 y 103. La valoración es diferente entre los mayores y menores de 2 años (fig.)
- Índice **EASI** (Eczema Area and Severity Index). Modificado a partir del PASI de la psoriasis. La extensión cambia entre menores y mayores de 8 años, <oscila entre 0 y 72.
- **SASSAD**: (Six Area Six Sign Atopic Dermatitis Severity Index). Valoración en 6 localizaciones de 6 parámetros. Score máximo 108.

Ver **fig.11**.

5.3. Valoración del estado emocional y de la calidad de vida del paciente en el contexto de su enfermedad cutánea. Los cuestionarios más utilizados son QoLIAD (Quality of Life Index for Atopic Dermatitis) y PIQoL-AD (Parents' Index Quality of Life in Atopic Dermatitis) para niños.

SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis)	EASI (Eczema Area and Severity Index)	SASSAD (Six Area Six Sign Atopic Dermatitis Severity Index)
1.- Extensión de áreas afectas (%)	Regiones corporales a valorar:	Valoración en 6 localizaciones los siguientes parámetros:
2.- Intensidad de una lesión típica (nada = 0; leve = 1; moderado = 2; severo = 3) en cuanto a:	1.- Cabeza y cuello	1.- Eritema
Eritema	2.- Miembros superiores	2.- Exudación
Edema-pápulas	3.- Tronco	3.- Excoriación
Costras	4.- Miembros inferiores	4.- Sequedad
Excoriación	Elegir un área representativa de cada región corporal y valorar la intensidad (nada = 0; leve = 1; moderado = 2; severo = 3) de:	5.- Agrietamiento
Liquenificación	1.- Eritema	6.- Liquenificación
Sequedad de áreas no afectas	2.- Grosor	Según intensidad:
3.- Síntomas subjetivos: Prurito (0-10 escala visual analógica)	3.- Costras	0 = nada
Alteración sueño (0-10 escala visual analógica)	4.- Liquenificación	1 = leve
SCORAD = A/5 + 7xB/2 + C	Cálculo del área afectada (%) en cada región	2 = moderado
A = % Extensión / 100	0 = 1-9%	3 = severo
B = Intensidad / 18	1 = 10-29%	Score máximo 108
C = Síntomas subjetivos / 20	2 = 30-49%	Score mínimo 0
VALORES =	3 = 50-69%	
Leve 1-14	4 = 70-89%	
Moderado 15-39	5 = 90-100%	
Severo 40-103	Score máximo 72	
	Score mínimo 0	

Figura 11. Principales SCORES en la valoración de la severidad de la dermatitis atópica. Extraído de GARNACHO-SAUCEDO, G. et al. “Actualización en dermatitis atópica. Propuesta de algoritmo de actuación”, *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(1):4-16.

5.4. Otros estudios complementarios

- **Biopsia cutánea:** sin características patognomónicas aunque permite excluir otras entidades
- **Análítica:** puede presentar alteraciones inespecíficas. Aumento de la Ig E sérica hasta en el 80% (especialmente en presencia de clínica respiratoria), eosinofilia y aumento de Ig E específicas.
- **Pruebas epicutáneas:** si se sospecha una dermatitis de contacto alérgica sobreañadida
- **Prueba del parche atópico:** para evaluar la relevancia de las sensibilidades mediadas por Ig E (aeroalérgenos y alérgenos alimentarios).

Ver Tabla 3. Esquema de aproximación diagnóstica en el paciente con dermatitis atópica.

Anamnesis y exploración físicas completas
<ul style="list-style-type: none">- Antecedentes personales y familiares de atopia- Tiempo de evolución, crónico frente a agudo- Extensión y zonas afectadas- Antecedentes epidemiológicos: trabajo, aficiones, deportes, mascotas, plantas y vivienda- Tratamientos habituales y nuevos (fotosensibilización)- Tratamientos previos realizados para eccema y resultado
Pruebas complementarias
<ul style="list-style-type: none">- Analítica completa: hemograma con fórmula, bioquímica y coagulación- Inmunoglobulina total y específicas según clínica- Toma de cultivos si hay lesiones exudativas- Cultivo para hongos en lesiones palmoplantares- Biopsia cutánea: no es esencial, pero es importante en caso de duda diagnóstica (micosis fungoide, psoriasis, toxicodermia)- Pruebas epicutáneas
Criterios de ingreso
<ul style="list-style-type: none">- Extensión- Complicación de las infecciones: celulitis, eccema herpético- Social/incumplimiento terapéutico

Tabla 3. Aproximación diagnóstica al estudio de pacientes con dermatitis atópica. Fuente: BARCHINO, L et al. (2011). "Dermatitis atópica". En Molina, A.M et al. (Eds), *Manual de Dermatología para Residentes*, pag. 115.

6. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la DA habrá de realizarse con una serie de enfermedades cutáneas inflamatorias, inmunodeficiencias, trastornos genéticos, trastornos proliferativos, enfermedades infecciosas e infestaciones. En la siguiente tabla se muestran las principales entidades a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de la DA (Tabla 4).

<p>Periodo neonatal/ infantil</p> <p>Más frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dermatitis seborreica • Psoriasis • Acrodermatitis enteropática • Lupus neonatal • Ictiosis lamelar • Trastorno de fotosensibilidad (hidroa vacciniforme, erupción polimorfa lumínica, porfirias) • Escabiosis • Dermatofitosis <p>Menos frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inmunodeficiencias primarias: Síndrome de Wiskott-Aldrich, ataxia-teleangiectasia síndrome de hiperinmunoglobulinemia E, inmunodeficiencia combinada severa • Fenilcetonuria, déficit de biotina • Histiocitosis de células de Langerhans (Enfermedad de Letterer-Siwe) 	<p>Periodo adulto-adolescente</p> <p>Más frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dermatitis seborreica • Psoriasis • Eccema de contacto, eccema numular • Liquen simple crónico • Escabiosis • Impétigo • Queratosis folicular <p>Menos frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Linfoma T cutáneo (micosis fungoide) • Dermatitis herpetiforme • Dermatitis asociada a VIH • Dermatomiositis • Lupus eritematoso • Enfermedad injerto contra el huésped • Pénfigo foliáceo • Trastornos de fotosensibilidad (hidroa vacciniforme, erupción polimorfa lumínica, porfirias) • Toxicodermias • Déficit zinc, biotina
---	---

Tabla 4. Diagnósticos diferenciales de la dermatitis atópica.

7. Dermatitis atópica y calidad de vida

El impacto en la calidad de vida es un aspecto a destacar en los pacientes con dermatitis atópica severa y muy valorado a la hora de considerar la decisión terapéutica final. Se ha demostrado que los niños con DA tienen un riesgo elevado de desarrollar trastornos de hiperactividad e inatención y bajo rendimiento escolar, y si además del eccema, asocian problemas de sueño, desarrollan con mayor frecuencia trastornos emocionales y de conducta. Los familiares de los pacientes con DA también se ven afectados por la enfermedad, sólo un 3,4% de las familias refieren una calidad de vida normal frente al 23,3% que refieren afectación leve, 66,4% moderada y 6,9% severa. La afectación en la calidad de vida está íntimamente relacionada con la severidad de la enfermedad. Por ello, es importante conseguir un buen control de la dermatitis atópica, sobre todo en pacientes en edad infantil, permitiendo así su normal desarrollo personal y social.

8. Tratamiento

El tratamiento exitoso de la DA requiere un enfoque holístico de la enfermedad, sistemático e individualizado que se cimentará en cuidados básicos de la piel, tratamiento tópico y tratamiento sistémico.

Las formas clínicas moderadas y graves de dermatitis atópica que comprometen la calidad de vida de los pacientes pueden constituir un reto terapéutico. Los objetivos finales son la reducción de los signos y síntomas, prevenir las recaídas e intentar un manejo a largo plazo del cuadro que mejore la calidad de vida de estos pacientes.

8.1. Medidas generales

Educación del paciente y su familia.

Es un pilar fundamental en el tratamiento de la DA que pretende conseguir que el paciente y sus familiares conozcan las herramientas básicas y necesarias para controlar la enfermedad; identifiquen factores desencadenantes de los brotes, conozcan cómo han de ser los cuidados de la piel, los productos

de higiene que mejor toleren, y manejen los esquemas de tratamiento tópico según la presentación clínica. La intervención educativa en la DA atópica es básica para que el paciente y sus familiares actúen como sujetos activos frente a la enfermedad y que a pesar del carácter crónico de la misma en algunos casos, puede llegar a controlarse y permitir mantener las actividades diarias normales según la edad. En la actualidad, las Escuelas de Atopia (grupos multidisciplinarios organizados según la edad del niño con DA) representan una herramienta efectiva en el incremento del conocimiento de la enfermedad y adherencia por parte de los niños y sus padres, aumentando la calidad de vida de los niños con DA.

Cuidados básicos de la piel. Dirigidos a evitar el deterioro de la barrera cutánea y reducir la pérdida transepidérmica de agua.

- **Higiene. El baño**

Durante muchos años se ha debatido la frecuencia con la que se debe bañar una persona atópica. Las vigentes recomendaciones postulan que el baño debe realizarse de forma diaria como medio para aumentar la penetración de los emolientes que se aplican posteriormente; como medida de relajación del niño atópico; para la limpieza de exudados y costras y la disminución de la colonización bacteriana. El baño debe realizarse con agua tibia (32-35°C), con sustitutos de jabón o aceites limpiadores y sin utilizar esponja. En pacientes atópicos con sobreinfecciones bacterianas frecuentes se recomienda realizar baños de agua con lejía diluida, para ello se utiliza lejía que no tenga una concentración mayor del 6%, para ello en una bañera rectangular tradicional normal llena de agua se añadiría 120 ml (tamaño de una taza de té) de lejía. Para bañeras de bebé de 20 litros de agua de capacidad se suele añadir dos tapones de lejía (1 tapón=5ml). Es recomendable realizar dos baños semanales de unos 10 minutos de duración. Nunca debe aplicarse la lejía directamente sobre la piel porque puede resultar muy irritante.

- **Hidratación**

En las fases de brote NO es recomendable aplicar emolientes, ya que pueden ocasionar irritación y picor. Los emolientes son recomendables

en los períodos entre brotes, para prevenir nuevas reagudizaciones de la enfermedad. Tras el baño, y con la piel todavía húmeda, es recomendable aplicar los emolientes, ya que facilita la hidratación y ayuda a reparar y mantener la integridad de la barrera cutánea. Cuanto más graso sea el emoliente más efectivo será en su función de disminuir la pérdida transepidermica de agua, como la vaselina, glicerina y urea. Existen también protectores de barrera activos como las proantocianidina, el ácido glicirretínico y el aceite de girasol destilado, este último rico en ácido oleico y linoleico que actúan estimulando la diferenciación de los queratinocitos, reduciendo la inflamación y potenciando el metabolismo lipídico, lo que conlleva un ahorro en el uso de corticoides en los período interbrote.

- **Fotoprotectores**

Los fotoprotectores con filtros físicos, con menor capacidad irritante y alergena, son los más adecuados para las personas con dermatitis atópica. No obstante durante los brotes está desaconsejado el uso de fotoprotector o las visitas a la playa o la piscina, ya que el cloro, la arena y el agua salada pueden actuar como agentes irritantes.

8.2. Eliminación de alérgenos agravantes para reducir el agravamiento de los brotes y prevenir recaídas.

8.3. Reconocimiento y tratamiento precoz de complicaciones infecciosas.

Sólo si existe infección secundaria, el tratamiento profiláctico carece de utilidad. Suelen ser eficaces las cefaloporinas o cloxacilina durante 7 a 10 días. En caso de alergia a betalactámicos se recomiendan la clindamicina o el ácido fusídico oral. En caso de eccema herpético está indicado el uso de aciclovir sistémico o derivados.

8.4. Recomendaciones dietéticas

Las dietas de evitación general no están justificadas en la dermatitis atópica, sólo se evitarán alimentos si existe relación directa con los brotes. Según algunos artículos se recomienda la introducción del huevo, frutos secos y soja a partir de los 2 años de vida para evitar la aparición de dermatitis atópica. No obstante, parece que la evitación de dietas ricas en ácidos grasos

poliinsaturados sería beneficiosa, ya que éstos están implicados en la producción de Ig E a través de la formación de ácido araquidónico que promoverían la aparición de enfermedades alérgicas. Por ello ha de fomentarse las dietas ricas en antioxidantes como la dieta mediterránea.

La obesidad constituye un factor de riesgo para el desarrollo de dermatitis atópica debido al carácter neuroendocrino del tejido adiposo mediante la secreción de IL 6, TNF alfa y leptina que disminuyen a tolerancia inmunológica a diferentes antígenos.

Respecto al efecto de la lactancia materna y de las dietas durante el embarazo no existen datos concluyentes en la actualidad.

La utilización de prebióticos, probióticos y simbióticos (**fig.12**) en la DA es un tema controvertido. Se ha comprobado que la utilización de simbióticos en niños con DA menores de 7 meses en comparación con placebo y tras un año de seguimiento reduce el riesgo de desarrollo de asma infantil, lo que podría tenerse en cuenta para retrasar la marcha atópica. Respecto a la actuación de estas sustancias en la dermatitis atópica hay resultados dispares en las fuentes consultadas. Por otro lado, la ingesta de suplementos de ácidos grasos omega 3 y 6 podrían prevenir la dermatitis atópica y enfermedades de base alérgica en general, aunque no existen datos definitivos.

Conceptos	Definiciones	Ejemplos
Prebióticos	Sustancias no digeribles que brindan un efecto beneficioso al huésped, estimulando selectivamente el crecimiento favorable o la actividad de un número limitado de bacterias autóctonas. Favorecen la multiplicación de las bacterias beneficiosas más que de las perjudiciales	Ingredientes de alimentos (galletas, cereales, chocolate, productos lácteos...): oligofruktosa, inulina, galactooligosacáridos, lactulosa, oligosacáridos de la leche de pecho
Probióticos	Microorganismos vivos que, al administrarse en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud al huésped. Ayudan a reforzar el sistema inmunológico y restituyen la flora intestinal alterada	Microbios vivos que pueden incluirse en la preparación de alimentos, medicamentos y suplementos dietéticos: <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , <i>E. coli</i> y <i>Bacillus</i>
Simbióticos	Productos que contienen tanto probióticos como prebióticos, es decir bacterias acompañadas de fructooligosacáridos	Por regla general son lácteos en forma líquida. Se trata de bifidobacterias con galactooligosacáridos o con fructooligosacáridos, fundamentalmente <i>Lactobacilli</i> . Productos de fermentación láctica: Kimchi coreano, Chucruta de col, derivados de soja...

Figura 12. Definiciones según la “World Gastroenterology Organisation. 2008. Guías prácticas de la OMGE. (Extraído de GARNACHO-SAUCEDO, G. et al. “Actualización en dermatitis atópica. Propuesta de algoritmo de actuación”, *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(1):4-16.

8.5. Tratamiento farmacológico

8.5.1. Corticoides tópicos

Son considerados el tratamiento de elección en los brotes moderados y graves de dermatitis atópica demostrando su eficacia en la remisión, estabilización y mantenimiento de eccema atópico. Actualmente contamos con corticoides tópicos como la mometasona, el aceponato de metilprednisolona y el propionato de fluticasona que tienen gran potencia antiinflamatoria pero baja actividad supresora del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal por lo que disminuye la incidencia de efectos sistémicos indeseados.

No obstante, la potencia y modo de aplicación dependen de la severidad del eccema, la localización y la edad del paciente. De este modo tendremos en cuenta las siguientes consideraciones:

- Pautas cortas e intermitentes. El corticoide tópico se aplicará una o dos veces al día hasta el control del brote, de mantenimiento se pueden utilizar en pauta intermitente de “fin de semana” o ser sustituidos por los inhibidores de la calcineurina. Se puede considerar el uso de corticoides tópicos en curas húmedas en los caso más refractarios, con la aplicación del aceponato de fluticasona diluido al 10% en emolientes sobre la piel y ocluir con 2 capas de vendaje (primera cura húmeda y segunda seca) una vez al día durante una media de 7 días, evitar su utilización en niños peripuberales por el riesgo de la aparición de estrías.
- En cara, pliegues y zona del pañal se utilizarán corticoides tópicos de potencia menor con el fin de evitar atrofia y otros efectos secundarios. En tronco y pliegues se pueden utilizar corticoides de potencia media o alta. En región palmo-plantar podrán utilizarse corticoides de potencia alta o muy alta.
- Las crema y emulsiones son de elección en lesiones exudativas. En zonas pilosas se utilizarán corticoides en forma de loción. En lesiones liquenificadas o en palmas y plantas se utilizarán las pomadas o ungüentos.
- En lactantes muy pequeños, con gran superficie corporal, existe riesgo de absorción sistémica si se aplican de forma extensa.

8.5.2. Inhibidores de la calcineurina tópicos. Tacrolimus y pimecrolimus

Son macrólidos tópicos inhibidores de la calcineurina, proteína intracelular implicada en la transcripción de citosinas producidas por los linfocitos T. Estos inmunomoduladores tópicos pueden controlar la inflamación subclínica de la piel atópica no lesionada evitando nuevos brotes y reducen el prurito. Sus características fundamentales son:

- Pueden ser utilizados ampliamente en cara, cuello y pliegues ya que no producen atrofia cutánea.
- Son ahorradores de corticoides. Se pueden utilizar una vez controlado el brote de DA para completar la curación del mismo y como terapia de mantenimiento en pauta de dos veces en semana para prevenir las recurrencias.
- La absorción sistémica es prácticamente inexistente, tacrolimus está comercializado al 0,03% y al 0,1% en pomada y pimecrolimus al 0,1% en crema.
- A partir de los 2 años de vida pueden ser utilizados según ficha técnica, sin embargo cada vez hay más estudios que avalan su seguridad en mayores de 6 meses.
- Son fármacos bien tolerados, con escasos efectos adversos a corto o largo plazo, ocasionalmente existe quemazón o irritación transitoria en las zonas de aplicación.
- Evitar su aplicación en zonas con infección o ulceración por el riesgo aumentado de infecciones cutáneas (foliculitis, herpes simple, verrugas).
- Evitar la exposición solar las 2 horas siguientes a su aplicación.
- Evitar su utilización en inmunodeprimidos, hasta la fecha no se ha podido confirmar relación causal directa entre la aplicación de inmunomoduladores tópicos y aparición de neoplasias de estirpe linfoide, pero la mayoría de los autores recomienda evitar su uso en este grupo de pacientes.

8.5.3. Agentes antiinfecciosos

Los paciente con DA presentan una mayor colonización por *S.aureus* de la piel y narinas por la disfunción de la barrera epidérmica. La sobreinfección bacteriana

por *S.aureus* es la complicación más frecuente en la DA y suele estar presente en los rebotes habitualmente en forma de lesiones costrosas impetiginizadas. El tratamiento antibacteriano mejora la severidad y las infecciones secundarias.

- Mupirocina o ácido fusídico tópicos para la aplicación en las lesiones sobreinfectadas.
- Cloxacilina, eritromicina, cefalosporinas y penicilinas vía oral en brotes con afectación de áreas extensas.
- Los baños con hipoclorito sódico (lejía) diluido en agua en pacientes con DA moderada-severa y signos clínicos de sobreinfección bacteriana secundaria mejoraba la severidad de la dermatitis atópica.
- El tratamiento profiláctico con antibiótico carece de utilidad cuando no hay datos de sobreinfección.

8.5.4. Fototerapia

La primera elección de fototerapia en el tratamiento de la DA es el UVB de banda estrecha (UVBnb). El UVA a dosis media ha demostrado también eficacia. En casos resistentes, el PUVA con 5-metoxypsoralen ha demostrado superioridad en la velocidad de respuesta y en el tiempo de remisión tras el tratamiento con respecto a UVA y UVBnb. La indicación de la fototerapia es para aquellos pacientes con DA estable o como estabilizante en pacientes graves. La fototerapia está desaconsejada en niños menores de 10 años.

8.5.5. Corticoides orales

Son el tratamiento de elección en la fase de brote agudo en la DA. Los más utilizados son la prednisona, prednisolona, deflazacort y metilprednisolona. Tienen un efecto antiinflamatorio e inmunosupresor. Se emplean en ciclos cortos (3-4 semanas), a dosis de 0,5-1 mg/kg/día hasta el control del brote, mejor en dosis única diaria matinal, y descendiendo lentamente (finalizando a día alternos) para evitar el efecto “rebote”. Los corticoides orales mejoran el prurito, el eritema, la infiltración y el exudado, sin embargo los efectos secundarios sistémicos limitan su uso. Durante el tratamiento hay que monitorizar la glucemia y la tensión arterial.

Están contraindicados en casos de hipersensibilidad a esteroides, infección activa grave y estados de psicosis-depresión.

8.5.6. Ciclosporina

Actúa inhibiendo la transcripción de IL 2 y otras citocinas, evitando la activación de los linfocitos T. Se emplea en los brotes resistentes y graves de DA y en los pacientes corticodependientes. La ciclosporina consigue una respuesta dosis dependiente muy rápida, en menos de 2 semanas, y se estima que tras 6-8 semanas de tratamiento la severidad disminuye de un 55 a un 70%. La dosis inicial es de 3-5 mg/kg al día en dos tomas durante 3-4 meses. Durante el tratamiento es preciso monitorizar la función renal y las cifras de tensión arterial.

8.5.7. Azatioprina

Interfiere en la síntesis de ADN y ARN. Está indicado en los casos de DA grave resistente del adulto. Su inicio de acción es lento (4-6 semanas), por lo que se considera más un fármaco estabilizador que de rescate. Su dosis empírica es de 1-2,5 mg/kg día aunque la dosis final se ajusta según la actividad de la enzima tiopurina metil transferasa. Puede producir aplasia medular.

8.5.8. Mofetil Micofenolato

Es un fármaco inmunosupresor para evitar el rechazo en el trasplante renal. Se considera un fármaco eficaz en el tratamiento de la DA moderada-severa consiguiendo mejoría en 4-8 semanas. La posología empleada es de 1 g cada 12 h, se puede subir 250 mg al día al mes hasta un máximo de 4 g. Entre sus efectos secundarios frecuentes destacan los síntomas gastrointestinales.

8.5.9. Metotrexate

Es un inhibidor competitivo de la enzima dehidrofolato reductasa, tiene un efecto inmunosupresor sobre los linfocitos T. Dosis de metotrexate entre 10-20

mg/semana han demostrado eficacia en el tratamiento de la dermatitis atópica moderada-severa sobre todo en pacientes adulto. Los principales efectos secundarios son la hepatotoxicidad y la mielosupresión.

8.5.10. Inmunoglobulinas intravenosas

Se trata de productos sanguíneos sintetizados mediante fraccionamiento obtenidos del plasma de donantes sanos. El mecanismo de acción es desconocido. Se reservan para casos de DA recalcitrante. Tiene un elevado coste. Ha demostrado ser más efectivo en niños que en adultos. La pauta de administración es de 1-2 g/kg/mes. Los principales efectos adversos están relacionados con el ritmo de infusión (cefalea, náuseas, vómitos, cambio en la TA). Se ha de administrar lentamente. Hay riesgo de anafilaxia en pacientes con déficit de Ig A y anticuerpos circulantes anti-Ig A, determinar antes de instaurar el tratamiento.

8.5.11. Interferón gamma

Es una citocina producida por los linfocitos T. Inhibe in vitro a la IL-4 que induce la síntesis de Ig E. Se puede emplear en pacientes con formas severas y recalcitrantes que no responden o toleran otros tratamientos. Ha demostrado frente a placebo la reducción del eritema, prurito y excoriaciones sin reducir niveles de Ig E. Se administra en forma de inyecciones subcutáneas (1.5 millones de UI/m²) 3 veces por semana hasta mejoría.

8.5.12. Control del prurito

El prurito constituye sin duda uno de los síntomas más importantes y constantes y que más afectan a la calidad de vida de los pacientes con dermatitis atópica. El prurito nocturno de los pacientes con dermatitis atópica parece estar mediado por la sustancia P que induciría la cascada del ácido araquidónico y produciría un aumento de los leucotrienos. Todo ello explicará el mal resultado de los antihistamínicos en el control del prurito en estos pacientes. También se ha implicado en

la patogénesis del prurito en la DA la secreción de serotonina. De este modo los fármacos utilizados para el control del prurito:

- **Antihistamínicos:** De elección los de tipo sedante porque mejoran el sueño en los brotes y reducen síntomas alérgicos.
- **Inhibidores de los leucotrienos: Montelukast** 10 mg/día. Aprobados para el tratamiento del asma y la rinitis alérgica, se puede considerar en pacientes asmáticos que además tengan DA.
- **Ondasentrón:** Antagonista serotoninérgico a dosis de 8-12 mg/día.
- **Tandospirone citrato.** Agonista parcial que disminuye la síntesis y descarga de serotonina. Dosis 30 mg/día.
- **Naltrexona:** Antagonista de los receptores de los opiáceos, hacen que las interneuronas bloqueen las fibras que conducen el prurito. Se puede utilizar a dosis de 50 mg/día.

8.5.13. Fármacos biológicos

En la mayoría de los casos sólo disponíamos de casos aislados de DA tratados con diferentes fármacos biológicos y la extrapolación de nuestra experiencia en otras enfermedades inmunológicamente relacionadas como la psoriasis. Se han utilizado como medicación por uso compasivo para el tratamiento de los casos con DA más refractarios, algunos de estos fármacos que han mostrado cierta eficacia en el tratamiento de la DA han sido:

- Infliximab, anticuerpo monoclonal quimérico anti TNF alfa
- Rituximab, anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20
- Omalizumab, anticuerpo monoclonal humanizado anti-Ig E
- Ustekinumab, anticuerpo monoclonal IgG1K humano con afinidad y especificidad por la subunidad proteica p40 de las citosina humanas
IL- 2 e IL-3

Dupilumab. En 2017 la FDA y la EMA aprobaron el uso de Dupilumab en el tratamiento de pacientes adultos con dermatitis atópica moderada o grave refractaria a tratamiento tópico y sistémicos clásicos. Dupilumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG4 dirigido contra la cadena alfa compartida del receptor de la IL-4 y la IL-13, lo que conlleva inhibir los efectos

biológicos de las citocinas IL-4 e IL-13, claves en la respuesta Th2 (**figura 13**). En los ensayos clínicos a largo plazo la seguridad y tolerabilidad de dupilumab ha demostrado ser muy elevada, con reducción de parámetros de severidad asociada a la enfermedad (prurito, alteración del sueño, ansiedad y depresión, mejora en la calidad de vida) durante 12 meses de seguimiento. Los estudios clínicos de Fase III de dupilumab en pacientes con asma persistente no controlada, rinosinusitis crónica con poliposis nasal también han sido muy prometedores. De este modo, dupilumab se perfila como un fármaco prometedor para el tratamiento de los pacientes adultos con dermatitis atópica moderada-severa refractaria, una población con un histórico vacío terapéutico efectivo a largo plazo.

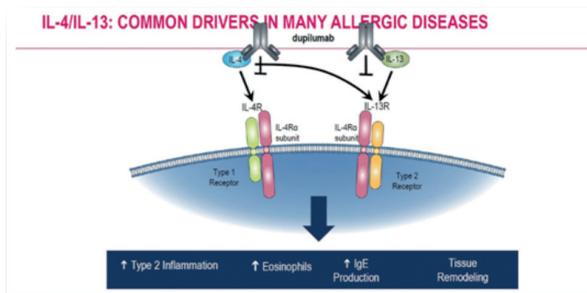


Figura 13. Mecanismo de acción de dupilumab.

A continuación se muestran una tabla resumen de los tratamientos indicados en la dermatitis atópica (Tabla 5) y un algoritmo terapéutico sencillo para ser utilizado en la práctica clínica diaria (figura 14).

Medidas generales básicas
Educación del paciente y su familia
Cuidados básicos de la piel
Reconocimiento y tratamiento precoz de complicaciones infecciosas
Recomendaciones dietéticas

Tratamiento tópico
Corticoides tópicos Inhibidores de la calcineurina tópicos (pimecrolimus, tacrolimus) Antibióticos tópicos si signos de sobreinfección
Tratamiento sistémico
Corticoides orales Fototerapia Antibióticos sistémicos o antivirales si signos de sobreinfección bacteriana/herpética Inmunosupresores: ciclosporina, azatioprina, micofenolato de mofetilo Otros: metotrexate, interferón gamma, inmunoglobulinas intravenosas, antihistamínicos, inhibidores de los leucotrienos Fármacos biológicos: infliximab, rituximab, omalizumab, DUPILUMAB

Tabla 5. Tratamiento de la dermatitis atópica.



Figura 14. Algoritmo terapéutico práctico de la dermatitis atópica. Extraído de DE LUCAS, R. (2011). "Dermatitis atópica". En *Dermatología en Pediatría*, Módulo 1, Madrid, España, LOKI&DIMAS, pp.1-40.

9. Bibliografía

- 1) BARCHINO, L et al, (2011), «Dermatitis atópica». En Molina, A.M et al. (Eds), *Manual de Dermatología para Residentes*, Barcelona, España, Glosa, pp. 108-123.
- 2) CAMACHO, F.M et al. (2012) , «Dermatitis atópica», En Monografías de Dermatología, Madrid, Aula Médica, pp. 133-179.
- 3) DE LUCAS, R. (2011) , «Dermatitis atópica», En *Dermatología en Pediatría*, Módulo 1, Madrid, España, LOKI&DIMAS, pp.1-40.
- 4) LEUNG, D. et al. (2008), «Dermatitis atópica», En Wolff, K. et al. (Eds), *Fitzpatrick en Medicina General*, Tomo 1, Madrid, Panamericana, pp. 146-158.
- 5) GARNACHO-SAUCEDO, G., et al, (2013), «Actualización en dermatitis atópica. Propuesta de algoritmo de actuación», *Actas Dermosifiliogr* 104, pp. 4-16.
- 6) SASTRE J. et al, (2018), «Dupilumab: A New Paradigm for the Treatment of Allergic Diseases», *J Investig Allergol Clin Immunol* 28, pp. 139-150.
- 7) FRAMPTON JE. et al, (2018), «Dupilumab: A review in moderate-to-severe atopic dermatitis». *Am J Clin Dermatol* 19, pp. 617-624.

CAPÍTULO 3

ALERGIA A MEDICAMENTOS. CONCEPTOS BÁSICOS Y ACTITUD A SEGUIR POR EL MÉDICO DE ATENCIÓN PRIMARIA

ALFONSO MIRANDA PÁEZ

*FEA Alergología Unidad de Alergología Complejo Hospitalario Carlos Haya de
Málaga (Centro de Excelencia de la World Allergy Organization).
Alergólogo en Hospital Quiron salud-Málaga*

1. Introducción

Los medicamentos, que habitualmente usamos para curar o aliviar dolencia y enfermedades, a veces ocasionan efectos o reacciones no deseadas, es decir Reacciones Adversas. La Organización Mundial de la Salud (OMS), define a estas Reacciones Adversas por Medicamentos (RAM), como unas respuestas nocivas e inesperadas contra unos medicamentos usados a dosis terapéuticas. La OMS las clasifica en dos categorías(1,2):

Tipo A : susceptible de padecer cualquier individuo expuesto, que son debidas a las propiedades farmacológicas de la droga causante, por ejemplo una gastritis por la toma Aspirina o cualquier otro antiinflamatorio no esteroide (AINE), o una taquicardia por Teofilina, o una enterocolitis en el curso de un tratamiento con antibiótico de amplio espectro, todos ellos conocidos

anteriormente como efectos colaterales, efectos secundarios. Son reacciones que siempre podemos predecir o esperar que ocurran. Son las más frecuentes casi el 80% de las RAM.

Tipo B (Reacciones de Hipersensibilidad a Medicamentos–RHM-): cursan con síntomas que recuerdan bastante a los típicos de reacciones alérgicas. Solo se producen cuando hay una predisposición individual; son muy difíciles de predecir; menos frecuentes (alrededor del 15 %). Estas se dividen en dos clases, las *No Alérgicas*, que a veces se deben a desbalance de mediadores, como ocurre con los Angioedemas Bradiquinérgicos por IECAS, otras a degranulación inespecífica de mediadores (reacciones Pseudoalérgicas por contrastes radiopacos), o alterada metabolización del fármaco, como sucede con el prolongado efecto de bloqueantes neuromusculares en pacientes con deficiencia de pseudocolinesterasa. Las otras RHM son las Alérgicas (RA), mediadas por un mecanismo específico inmunológico, bien por anticuerpos (normalmente IgE) o bien por complejos mecanismo celulares específicos, donde los linfocitos T suelen tener un papel prioritario. El mejor ejemplo es la alergia a antibióticos Beta-lactámicos que puede ocurrir de ambas maneras. En la actualidad los Consensos Internacionales al respecto prefieren hablar, más que de reacciones Alérgicas por Medicamentos, de Reacciones de Hipersensibilidad a Medicamentos, en términos generales. (3)

Los ensayos toxico farmacológicos exigidos por las agencias de medicamentos, antes de la comercialización de un medicamento, realizados en animales y humanos, revelan la mayoría de las reacciones de tipo A, pero las reacciones tipo B son muy difíciles de detectar en estos estudios, sobretodo porque en muchos casos afectan a menos de un 1 por mil expuestos.

Las Reacciones de Hipersensibilidad a Medicamentos, tanto alérgicas como no alérgicas ocurren en el 7% de la población general (3), siendo un problema de Salud Pública importante, dada la dificultad que entraña su diagnóstico.

2. Epidemiología.

Las RHM afectan aproximadamente al 15% de la población hospitalizada, lo que conlleva normalmente un aumento de días de ingreso hospitalario, incluso

incremento de mortalidad. pero esta es una población muy expuesta a la toma de medicación, si nos refiriésemos a población general, la cifra sería mucho más baja, alrededor de 1/1000 habitantes.

Usando como referencia Alergológica 2015 (A 2015) (4), estudio epidemiológico publicado el año pasado y que trata sobre las causas o motivos por los que los pacientes acuden a las consultas de Alergia, podemos constatar que la Hiper-sensibilidad a Medicamentos es el 18,75 % de las consultas, lo que supone un importante aumento si se compara con Alergológica 2005 (14,7%) y Alergológica 1992 (12,63%). También se aprecia que la edad media de los pacientes es de 42,3 años, lo que es estadísticamente significativo, en comparación con la edad media de la muestra general (31,5 años) ($p < 0,001$). La afectación fue mayor en mujeres (2:1).

Los medicamentos causantes de las reacciones que motivaron las consultas en este estudio-Alergológica 2015- fueron:

Betalactámicos (39,6 %), de ellos en su mayoría amoxicilina, AINES (37%) Anestésicos locales (5,3%), quinolonas (4,3%) Contrastes yodados (4,2%), anti-bióticos macrólidos (3,2%) y otros menos.

Son factores de riesgo para padecer RHM, la propia naturaleza química del medicamento, así los betalactámicos, tienen en su estructura un grupo ce-tónico, que fácilmente se combina con proteínas del huésped, adquiriendo ca-pacidad de inducir respuesta inmunoalérgica, como veremos. En cambio otros fármacos, como los antibióticos macrólidos, no tienen esta facilidad de indu-cir respuesta. Además el propio paciente es un factor de riesgo, así, edad avan-zada implica mayor “contacto” con medicamentos; la genética también cuenta, a este respecto cada vez hay más estudios; en la población africana HLA-B5701 hay mayor predisposición a padecer alergia a antivirales (abacavir), y en pobla-ción china HLA-B1502, a carbamazepina; así mismo con betalactámicos hay po-blación con HLA-DRA de mayor riesgo. (3,11)

En la tabla 1 se aprecia como las RHM constituyen la primera causa iden-tificable de anafilaxias fatales, en un estudio llevado a cabo en Australia, durante varios años, siendo responsables mayormente contratos yodados, betalactamicos y anestésicos. (5)

Tabla.1. *Datos ABS-Australian Bureau of Statistics-Anafilaxias fatales entre 1997-3013:*

324 casos registrados	
SIN CAUSA IDENTIFICADA	205 (63%)
MEDICAMENTOS (betalactamicos, anestésicos, contrastes yodados)	48 (15%)
PICADURAS/MORDEDURAS-insectos	41 (13%)
ALERGIA A ALIMENTOS	23 (7%)

En otro estudio publicado hace algunos años en Francia, sobre los 100 primeros casos declarados de reacciones severas inmediatas por medicamentos a una Red Alergológica de Farmacovigilancia, los antibióticos fueron los más implicados (amoxicilina -40 incluyendo una muerte-, cefalosporinas -15-, quinolonas -3-, vancomicina -1- y en segundo lugar los AINES (16). (6)

3. Clasificación de las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos.

Muy recientemente la OMS ha incluido a las RHM en un subgrupo dentro de las Enfermedades del Sistema Inmune, a su vez parte de una Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD, International Classification of Diseases), como muestra la figura 1.

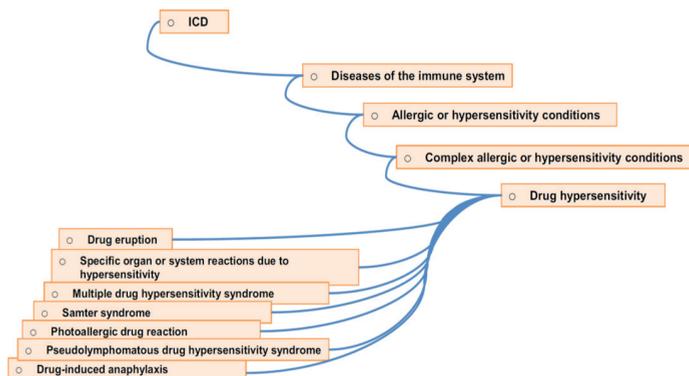


Figura 1. Nueva sección de Hipersensibilidad a medicamentos, dentro de la ICD.

Esta clasificación hace sobre todo referencia a cuadros clínicos, como el Síndrome de Samter clásicamente descrito como, asma con poliposis nasal, y que se desencadena por aspirina, u otros cuadro clínicos de presentación de alergia a medicamentos que veremos más adelante en este capítulo.

En términos prácticos, la RHM se pueden clasificar en Inmediatas (RSI, *Reacciones Sistémicas Inmediatas*) y Tardías (RST, *Reacciones Sistémicas Tardías*), así ocurren en vida real; se consideran RSI, a aquellas que tienen lugar dentro de la hora siguiente a la administración del fármaco, y mientras más rápida sea su aparición, mayor es la gravedad; hay un “territorio intermedio”, que son aquellas reacciones cuyos síntomas aparecen más allá de la hora, e incluso hasta 6-8 horas después de la toma, se dan frecuentemente y se las denomina Reacciones Aceleradas (RHAc, *Reacciones de Hipersensibilidad aceleradas*). (Figura 2).

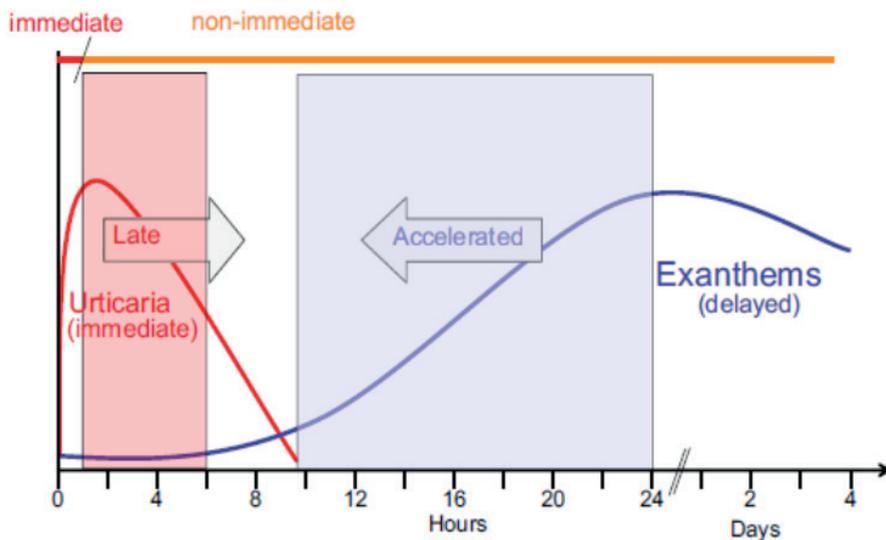


Figura 2. Inmediatas normalmente menos de una hora tras la toma, y más tiempo se consideran tardía, con las Reacciones Aceleradas haciendo como frontera entre ambas. La reacción inmediata típica es la urticaria con o sin angioedema, y la tardía, por excelencia, el Exantema maculopapular.

Son ejemplos típicos de RSI, la urticaria, o el angioedema, juntos o por separado, prurito y eritema sistémicos, síntomas digestivos (nauseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal), rinitis, broncoespasmo, o síntomas de anafilaxia o shock anafiláctico.

Las RST son las más frecuentes, normalmente 10-12 horas después de la toma, pero a veces más; son ejemplos, urticarias tardías, exantemas maculopapulares, la Erupción Fija medicamentosa, vasculitis, Pustulosis exantemática medicamentosa aguda, y aumentando en gravedad, el Eritema Exudativo Multiforme con afectación de mucosas *Síndrome Stevens-Johnson*, la Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET, también conocido como síndrome de lyell), la Reacción Medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, drug reaction eosinophilia and systemic symptoms), hepatitis aguda, neumonitis, anemia, leucopenia, trombocitopenia...; todos estos cuadros clínicos a veces ocurren a partir de una hora después de la toma, aunque es habitual aparición, como he dicho antes más tardía. (3)

En cuanto a mecanismos fisiopatológicos, de una forma muy práctica las RHM, unas están mediadas por mecanismo IgE dependiente, en su mayoría son inmediatas, y las restantes que no lo son, normalmente mediadas por Células T, y menos frecuentemente otros tipos celulares.

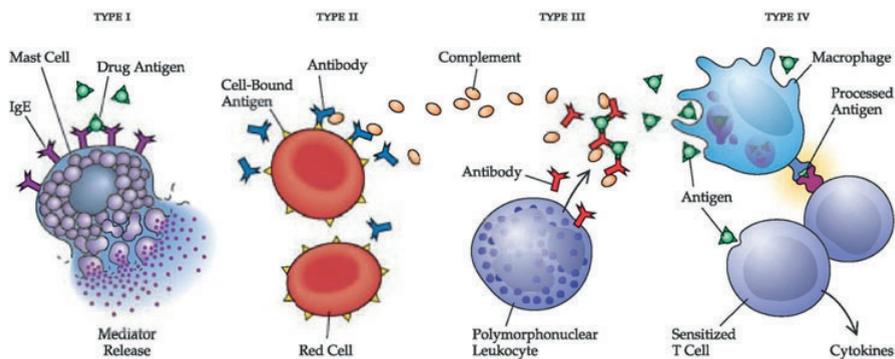


Figura 3. Las 4 clásicas reacciones de hipersensibilidad, Tipo I, mediadas por IgE, las Reacciones Citolíticas o Tipo II dependiendo de Anticuerpos IgG o IgM con la participación del sistema de complemento, las reacciones tipo III mediadas por inmunocomplejos también con participación del complementos y por últimos las Reacciones de Hipersensibilidad tipo IV o Citotóxicas fundamentalmente mediadas por Células T.

Hay una premisa elemental, para entender lo que es la alergia medicamentos; estos son normalmente moléculas de poco kilodaltons de peso molecular, y per se no tienen capacidad para estimular la producción de anticuerpos, es decir no tienen antigenicidad, son antígenos incompletos o haptenos, es cuando se combinan con una proteína, es decir un “Carrier” (en muchos casos la albúmina sérica), cuando se comportan como tales. Y como he comentado antes la estructura química del medicamento juega un papel crucial, así los antibióticos betalactámicos son “alergénicos” mientras que otros como los macrólidos no lo son.

En 1963 Gells y Coombs clasificaron las Reacciones de Hipersensibilidad, con bastante acierto en 4 tipos (Figura 3)

Las **Reacciones de Hipersensibilidad Tipo I**, son realmente las más típicas en Alergología; están mediadas por la IgE; tienen lugar en la superficie celular de mastocitos y basófilos, donde se encuentra alrededor de un millón de receptores de alta afinidad para esta inmunoglobulina, con los que se combinan las fracciones no variables (Fc) de la IgE; cada vez que dos moléculas fijadas ya a la superficie celular son “puenteadas”, por un alérgeno específico a ellas, por ejemplo una molécula de amoxicilina previamente combinada con su carrier (albumina humana en este caso), se produce una serie de reacciones químicas, que conducen a la degranulación celular con subsiguiente liberación de gránulos llenos de mediadores (histamina, leucotrienos, PAF, ...), que son los causantes de los síntomas clínicos: urticaria, angioedema, anafilaxia, broncoespasmo..., con una cronología típica de reacción que va entre una y seis horas desde su administración. Es el tipo de reacción de las enfermedades alérgicas respiratorias (rinoconjuntivitis, asma...).

La inmunoglobulina que interviene en las **Reacciones de Hipersensibilidad tipo II**, también denominadas **citotóxicas** es la IgG, y a veces la IgM con la participación del Sistema de Complemento, cascada multienzimática que se pone en marcha cuando el citado anticuerpo se combina un una droga que se ha “pegado” a una la superficie celular de un hematíe, leucocito, plaqueta...; el final de esta serie de consecutivas reacciones enzimáticas es una fracción activa capaz de ocasionar auténticas troneras en las superficies celulares de hematíes, leucocitos, plaquetas ..., produciéndose los cuadros clínicos típicos, que en este caso son citopenias. El tiempo transcurrido es de 5 a 15 días.

Las **Reacciones de Hipersensibilidad tipo III**, son mediadas por inmunocomplejos formados por el antígeno e inmunoglobulinas IgG o bien IgM, con fijación de complemento, ejerciendo su actividad en membranas celulares; los síntomas aparecen no antes de 1 semana, y son cuadros clínicos típicos, la Enfermedad del suero, entidad realmente poco frecuente, al menos en nuestro medio, algunas vasculitis y urticarias.

Por último las **Reacciones de Hipersensibilidad tipo IV**, que son tardías, no antes de 48-72 horas, mediadas habitualmente por linfocitos T, aunque también por otras células; el cuadro clínico más representativo de este tipo de reacción es el Eczema de Contacto Alérgico; y en reacciones alérgicas a medicamentos es muy frecuente, considerándose cuatro subtipos:

IVa, mediadas por Linfocitos TH1, productores de gamma interferón (INF- γ), originando una inflamación de mononucleares, desencadenando eczema, que puede aparecer entre 1 y 21 días desde que se te contacto o tomo el medicamento.

IVb, por Linfocitos TH2, que liberan citoquinas (IL4, IL5), fundamentalmente ocasionando una inflamación eosinofílica, es el caso de muchos Exantemas maculopapulares, o el ya mencionado DRESS (drug reaction, eosinophilia, and systemic symptoms), cuya cronología es entre 1 y varios días, tras el contacto/toma del medicamento responsable.

IVc, mediadas por Células T citotóxicas, productoras de moléculas que dañan seriamente las membranas celulares, tales como las Perforinas y la Granzima-B, desencadenando la muerte de Queratinocitos, como sucede en algunos exantemas maculopapulares, o en SJS/TEN- Síndrome de Steevens-Johnson/necrosis Epidermica Tóxica, que tienen lugar entre 4 y 28 días tras inicio de toma de medicamento.

IVd, donde células T productoras de IL8, desencadenan inflamación neutrofílica, como ocurre en la Pustulosis Sistemática Exantemática Aguda, que aparece 2 días después, tras el medicamento responsable.(3)

4. Mecanismos patogénicos de la reacciones alérgicas a medicamentos.

La mayoría de los medicamentos son moléculas con peso molecular insuficiente para ser antigénicamente activos, normalmente < 800 Daltons, y requieren combinarse

con péptidos o proteínas, entonces son reconocidos o detectados por las células presentadoras de antígeno (APC) concretamente por sus moléculas HLA, en tal circunstancia hay una interacción con el receptor antigénico del linfocito T (TCR)(12).

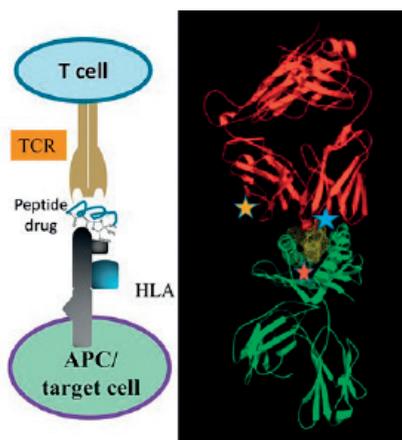


Figura 4: se muestra la interacción entre el receptor del linfocito T (TCR) con el medicamento/ carrier y la célula presentadora de antígeno (APC). Estructura cristalográfica de TCR en rojo la molécula HLA adherida al medicamento-carriero (en amarillo).

Medicamentos de alto peso molecular, como enzimas, anticuerpos, biológicos... pueden ser reconocidos y tras endocitosis por Células B, presentándolo en el complejo HLA de linfocitos TH nativos, y este se activa, estimula una posterior proliferación de células B. Este tipo de antígeno, puede ocasionar RA tipo I (mediada por IgE), como tipo III (inmunocomplejos con activación del complemento).

Medicamentos de peso molecular bajo, es decir son hapténos y requieren unirse covalentemente a péptidos o proteínas, convirtiéndose así en alérgenos completos, siendo entonces endocitados por células APC, presentados mediante complejo HLA al TCR de células T nativas, que se activaran, y en un segundo contacto se podrá desencadenar la RA, que este caso aunque mayoritariamente sería de tipo I, también podría ser por otros mecanismos de Hipersensibilidad de Gell-Cooms.

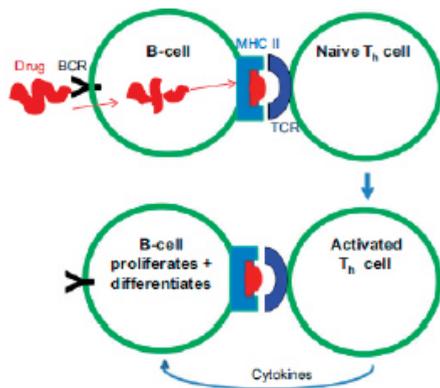


Figura 5: Mecanismo de sensibilización en moléculas de alto peso molecular.

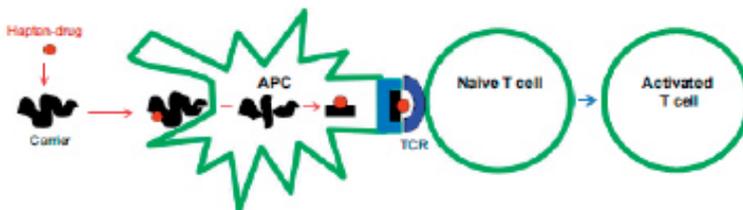


Figura 6. Mecanismo de sensibilización en drogas de bajo PM.

En la RA mediadas por células, el medicamento puede interactuar con los TCR, o con el complejo HLA de APC, con unión no necesariamente covalente. (8)

5. Manifestaciones clínicas de la alergia a medicamentos

En las Reacciones Inmediatas, y Aceleradas, lo más habitual es la urticaria acompañada o no de angioedema, y la anafilaxia.

La urticaria es siempre generalizada, con mayor afectación de tronco y abdomen, y es muy pruriginosa; el angioedema es de localización predominante facial, aunque también manos, pies. Ambos suelen resolverse en 24-72 horas .

La anafilaxia es una reacción que implica gravedad, pudiendo poner en peligro la vida del paciente. La aparición de síntomas es inmediata, en pocos minutos; los síntomas cutáneos, son intensos, eritema, prurito, urticaria, angioedema; normalmente aparecen síntomas cardiocirculatorios, con hipotensión, mareo, taquicardia, así mismo se sumarían síntomas gastrointestinales (nauseas, vómitos, dolor abdominal..) y respiratorios (sibilancias, disnea). La afectación glótica aunque no es por fortuna lo más habitual, puede ocurrir, se puede empezar a manifestar por cierta disfonía. El grado máximo de gravedad sería la situación de colapso vascular (Shock Anafiláctico).

En la Tabla 2, se enumeran los cuadros clínicos más típicos por orden de frecuencias:

Tabla 2. *Erupciones exantemáticas medicamentosas*

Exantema Maculopapular

Exantema fijo medicamentoso

Vasculitis

Pustulosis Exantemática generalizada aguda

DRESS (Drugs reaction with eosinophilia and systemic Symptoms)

Stevens - Johnson syndrome (SJS) / Toxic Epidermal Necrosis (TEN) (Lyell Syndrome)

La manifestación clínica de más frecuente de RAM no inmediata es el Exantema o Erupción Maculopapular, a veces también conocida como Toxicodermia; son pápulas/ placas eritematosas confluentes con aspecto polimorfo a veces, de localización inicial tronco/abdomen, pero con tendencia a generalizarse, llegando a afectar planta y palmas, y acompañándose de prurito intenso. Puede aparecer días después de la toma del medicamento, y suele desaparecer al interrumpirlo. Cuadros cutáneos similares, pero con las lesiones más infiltradas, a veces se biopsian, y muy rara vez resultan ser una vasculitis leucocitoclástica; es bastante, menos frecuente.

El Exantema Fijo Medicamentoso, es un tipo de reacción tardía, consistente en una lesión única de más de 8 centímetros de diámetro, eritematosa, violácea, o tonalidad oscura, bien delimitada, edematosa, que a veces evoluciona a ampolla, de localización preferente en área perioral, labios, genitales, perianal, o partes ácras de extremidades; suele acompañarse de escozor, dolor o prurito y aparece no antes de las 48 horas de tomar el fármaco sospechado. Muy frecuentemente causado por alergia a sulfamidas, por lo que en la actualidad al usar menos estos fármacos, se ven menos.

La Pustulosis Exantemática Aguda, se caracteriza por lesiones tipo pápulas eritematosas de varios milímetros que en 4-5 días evolucionan a pústulas estériles, localizadas en tronco y pliegues; suelen desaparecer en dos semanas, cursando con febrícula; como medicamentos responsables, sulfamidas, quinolonas, betalactámicos. En ella participan, atraídos por IL-18 producida por células T, los neutrófilos. Rara vez hay afectación de mucosas.

El Síndrome de Hipersensibilidad a medicamentos conocido como reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, drug reaction, eosinophilia, and systemic symptoms) es realmente raro, y se manifiesta como una enfermedad sistémica que cursa con eosinofilia, adenopatías, exantema, prurito y fiebre, afectación de órgano en especial hepatitis aguda, además, anemia, leucopenia, trombocitopenia, así mismo en ocasiones afectación de mucosas. Se presenta tras días o semanas de estar en tratamiento con el fármaco implicado, y el curso clínico es de 1-3 semanas. Tampoco es frecuente, pero dada la afectación multiorgánica es potencialmente grave. Los síntomas aparecen entre 2-28 días tras inicio de la toma del medicamento.

Tabla 3.

MEDICAMENTOS MAYORMENTE IMPLICADOS EN EL DRESS(7)	
<i>Anticonvulsivantes/Carbamazepina/Phenitoina</i>	27%
<i>Alopurinol</i>	31%
<i>Sulfamidas</i>	(12%)
<i>A. Glicopéptidos (Vancomicina)</i>	(11%)
<i>A. Betalactámicos</i>	(9%)

Por último el Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la Necrosis Epidérmica tóxica (Toxic Epidermal Necrolysis–TEN- o Lyell Syndrom) son dos entidades o formas clínicas de una misma enfermedad, siendo muy grave, este último. Clínicamente se caracteriza por la aparición de un exantema a modo de lesiones eritematosas redondeadas, a veces en diana, de inicio en cara y tronco y posterior extensión a extremidades; esto suele ir precedido de síntomas catarrales de vías altas; A los pocos días de la aparición de cuadro cutáneo, la erupción se hace ampollosa, desprendiéndose prácticamente la epidermis (necrosis) por áreas amplias, lo que se conoce como signo de Nikolsky. Hay siempre una importante afectación de mucosas que es muy dolorosa. En la figura 7 se aprecian los medicamentos mayormente causantes de SJS/TEN.

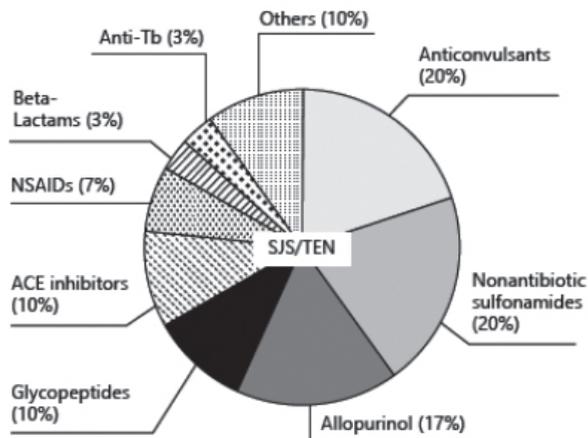


Figura 7. Medicamentos relacionados como agentes causantes del SJS/TEN (7).

Es una Reacción tipo IV- c mediada por células T citotóxicas productoras de: perforinas, Granzima B y FAST ligando, moléculas causantes de la muerte por apoptosis de los Keratinocitos. El daño a epitelio respiratorio y digestivo, así como la aparición de insuficiencia renal hace que la mortalidad sea elevada, acercándose al 30%, aún con tratamiento (corticoides, plasmaféresis, inmunoglobulinas).

6. Diagnóstico de las reacciones alérgicas por medicamentos

Una **anamnesis** súper detallada es lo más importante; hay que preguntar obviamente por la droga implicada, tiempo transcurrido entre la toma de esta y el inicio de los síntomas, e intentar una minuciosa descripción de los mismos, viendo si son típicos de alergia (prurito, urticaria ...) así como su duración. A veces solo con esto podemos establecer un diagnóstico de sospecha rotundo, o descartar alergia medicamentosa, solucionando de manera fácil un problema.

Métodos diagnósticos “**in Vitro**” hay pocos y con escasa rentabilidad diagnóstica. La detección IgE específica (CAP) al fármaco solo es útil en algunos casos de reacciones inmediatas, o aceleradas por betalactámicos; el porcentaje de positividades rara vez sobrepasa el 30% de los casos; y aun menos con relajantes musculares. Existen kits comerciales en ambos casos, para detectar IgE específica a penicilina, amoxicilina y cefuroxima. El test de de granulación de basófilos, lleva décadas en estudio pero su utilidad diagnóstica en general es de escasa utilidad; se mide la expresión de una molécula de superficie del basófilo, el marcador CD63, pero solo es detectable si estos están activados; se ha empleado con betalactámicos, relajantes musculares, quinolonas, pero los resultados nunca fueron concluyentes. En el futuro habrá que intentar mejorar esto en lo posible.

Los métodos diagnósticos “**in vivo**” son dos, los test cutáneos (TC) y las pruebas de provocación con el medicamento sospechado, lo que se conoce con Test de Provocación controlado con Placebo (TPCP), a doble ciego sería lo ideal, pero la mayoría de las veces, por operatividad suelen hacerse a simple ciego. Ninguno de ambos métodos diagnósticos están exentos de riesgo.

Los **TC**, han de estar bien estandarizados en cada caso, es decir con cada medicamento a una concentración peso/volumen, que en voluntarios sanos no sea irritante (falso positivo), y en pacientes, sea suficiente para dar una prueba positiva, sin general síntomas a nivel sistémico. ^(9,10) En primer lugar habría que realizarlas en prick y si este es negativo, por vía intradérmica (PID). En la mayoría de los medicamentos la PID da falso positivo; en el caso de los antibióticos betalactámicos la sensibilidad es aceptable, pero no hay que olvidar que ha habido reacciones sistémicas con los test cutáneos con estos antibióticos, incluso graves.

El **TPCP**, consiste en administrar el medicamento sospechado, con las debidas precauciones, al objeto de observar si da o no reacción alérgica al paciente. Obviamente esto lo haríamos tras la realización de TC, en caso de que fuesen posibles de realizar, naturalmente si son negativos. Se ha de hacer con una minuciosa metodología, que debiera incluir la administración de placebo (varias dosis, a intervalos como poco de media hora); el principio activo lo empezáramos a administrar a dosis muy infraterapéuticas (alrededor de 100 veces por debajo), e iríamos dando incrementos de dosis cada media/1 hora, hasta llegar a dosis terapéutica o aproximada. Normalmente si no hay ninguna reacción se da alguna dosis para casa, a tomar al día siguiente. Este procedimiento siempre ha de ir precedido de la firma de consentimiento informado por parte del paciente.

Alergia a antibióticos betalactámicos.

Por su alta prevalencia tal vez estos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) merecen dedicarle algo más de tiempo.

Las Penicilinas, antibióticos de primera elección ante las infecciones, son con diferencia los medicamentos que más frecuentemente desencadenan reacciones alérgicas, tanto inmediatas, mediadas por antibióticos IgE específicos y por Células T CD4 específicas, como tardías. Clásicamente se clasificaban en Penicilinas naturales, semisintéticas (ampicilina, amoxicilina), cefalosporinas, monobactamas, pero con la aparición de nuevos BL en los últimos 20 años, se considera según la estructura química que dos clases mayores (Penicilinas y Cefalosporinas) y cuatro clases menores (monobactamas, Carbapenemas, Oxacefemas y Clavamidas).

La alergia antibióticos betalactámicos (BL) es la primera casa de alergia a medicamentos, con una prevalencia de 0,7-10% de pacientes tratados y una reacción fatal entre 50-10000 tratados (Saxon et als. Ann Int Med 1987). Por otra parte el ser atópico y tener polimorfismo en el gen de IL4 (IL4RA I50V yQ551R) son factores de riesgo para ser alérgicos a BL (14)

Para entender esta tendencia a inducir reacciones alérgicas, es necesario observar la estructura del anillo BL, tienen un grupo carbonilo O=C que es muy reactivo, y en el que el átomo de oxígeno tira del par de electrones cercano haciéndose más negativo y propenso a combinarse fácilmente con el -NH₂ terminal de proteínas, en esta caso, las más de las veces, seroalbumina humana (HSA),

con enlace covalente, convirtiéndose en BL-HSA, complejo hapteno-carrier capaz de ser englobado por células dendríticas (APC) y presentado en el complejo HLA, al receptor TCR de linfocito T, que ya pone en marcha el proceso de producción de IgE específica, en posteriores contactos, desencadenará reacción.

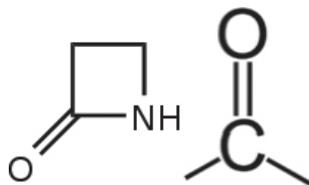


Figura 8. De manera muy resumida la estructura básica del anillo BL, y de su grupo carbonilo.

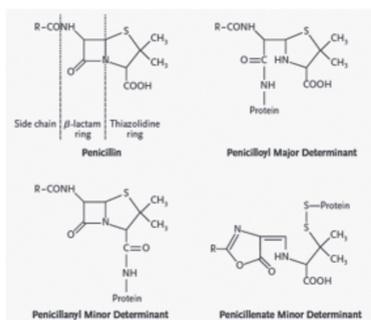


Figura 9. Estructuras de la Penicilina, con su cadena lateral, el anillo betalactámico y el anillo tiazolidínico, del determinante Mayor (BPO) y de dos determinantes menores. (Tomado de *N Engl J Med* 2006;354:601-9).

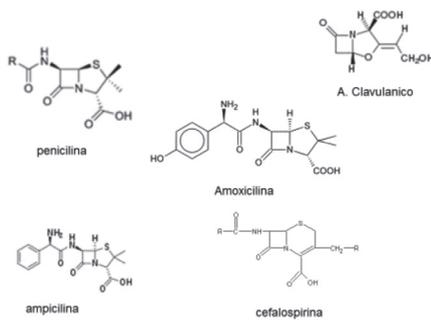


Figura 10. Estructuras de algunos BL de uso habitual. Así por ejemplo en la Penicilina, cuando R es un anillo bencénico con hidroxilo, tenemos amoxicilina, y así con otros radicales o cadenas laterales.

La combinación de la albumina con el grupo carbonilo del anillo BL, da lugar al determinante antigénico mayor conocido con bencilpeniciloil (BPO); otras veces la combinación es con el grupo carboxilo del anillo tiazolidínico, como se observa en la figura 9, dando lugar a determinantes antigénicos menores, como bencilpenicilanil, o penicilenato.

En la figura 10 se observan las estructuras químicas de algunos BL; se aprecia que hay cadenas laterales (R), dando lugar a distintos BL; y estas son responsables de distintas sensibilizaciones a BL de gran similitud en la molécula; de esta manera en la década de los 80 se demostró que hay pacientes alérgicos a amoxicilina y no a penicilina (15).

Entre Penicilinas y Cefalosporinas se estima una reactividad cruzada del 10%, dependiendo mucho de las cadenas laterales(16); para entender la importancia de estas, R idénticos implican alta reactividad cruzada, así en pacientes alérgicos a amoxicilina podrían tolerar diversas cefalosporinas, pero no cefadroxilo, que tiene misma R (17).

El procedimiento diagnóstico más coherente, ante una sospecha de reacción alérgica por un BL, hacer una determinación de IgE específica, si esta es negativa, prueba cutáneas primero prick y si negativas, intradérmicas, por último el test de provocación. Ante una sospecha clara de alergia a un BL, con una anamnesis muy clara, lo más práctico, salvo en caso excepcionales, que se requiera con suma necesidad el tratamiento con determinado BL, es recomendar como alternativas anti-tibióticos No BL.

8. Reacciones por hipersensibilidad a AINES

Como ya hemos visto la Hipersensibilidad a AINES (HA) constituyen el 37% de consultas en Alergología, según estudio Alergologica 2015.

Ante todo los AINES son medicamentos cuya acción antiinflamatoria la ejercen por medio de un mecanismo común a todos ellos que la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, que como sabemos interviene en el proceso de inflamación, por lo que al bloquear esta producción también colaboran al evitar el dolor que genera la estimulación de fibras nerviosas sensitivas en la inflamación.

Esto lo hace inhibiendo una enzima la ciclooxigenasa (COX), que existe en dos isoformas, COX-1 que es constitucional de todas las células, y COX-2 que es inducible, ambas tienen acción antiinflamatoria. (Figura 11)

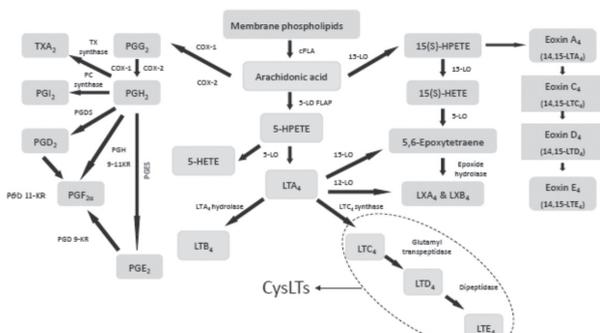


Figura 11. Síntesis de PG y Leucotriénos (LT), y los pasos donde interviene la COX-1 Y COX-2⁽¹⁸⁾

La potente inhibición de COX-1, bloquea la producción de prostaglandinas, tromboxano y prostaciclina y acarrea una regulación al alza de la actividad de Lipoxigenasa, aumentando la producción de LT capaces de generar, inflamación, broncoespasmo. La mayoría de los AINES clásicos- aspirina, metamizol, diclofenaco, ibuprofeno- son inhibidores potentes de ambas isoformas, el paracetamol, lo es débil, Celecoxib, Etoricoxib, solo son inhibidores COX-2., muy selectivos

La Enfermedad Respiratoria Exacerbada por Aspirina (EREA), también conocida como ASA-Triada, Síndrome de Widal, Síndrome de Samter, Asma con Intolerancia a aspirina, es un fenotipo caracterizado por enfermedad respiratoria –asma, rinitis , poliposis nasosinusal- cuyos síntomas se manifiestan a los pocos minutos/horas de la ingesta de aspirina, u otros AINES COX-1. Lo pueden padecer entre 4,3 y 11 % de asmáticos.

Algo similar es lo que sucede en muchas Urticarias Crónicas que se exacerbaban horas después de la toma de AINES.

Hypersensitivity reactions	Time of reaction	Clinical manifestation	Type of reaction	Underlying disease	Putative mechanism
Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD)	Immediate*	Rhinitis/asthma	Multiple NSAIDs hypersensitivity	Asthma/ rhinosinusitis/ nasal polyps	COX-1 inhibition
Urticaria exacerbated cutaneous disease (AECD)	Immediate*	Urticaria/angioedema	Multiple NSAIDs hypersensitivity	Chronic urticaria	COX-1 inhibition
Multiple NSAIDs-induced urticaria/angioedema (MNSAID-UA)	Immediate*	Urticaria/angioedema/ anaphylaxis	Multiple NSAIDs hypersensitivity	None	Unknown, presumably related to COX-1 inhibition
Single NSAIDs-IgE allergy	Immediate* (usually within 1 h)	Urticaria/angioedema/ anaphylaxis	Single drug induced	Atopy Food allergy Drug allergy	IgE mediated
Single NSAIDs-T cell reaction	Non-Immediate†	Fixed drug eruptions Severe bullous skin reactions Maculopapular drug eruptions Pneumonitis Aseptic meningitis. Nephritis Contact and photococontact dermatitis	Single drug induced	Usually none	T cell-mediated (Type IV) Cytotoxic T cells NK cells Other

Figura 12. Se describen los fenotipos de RH por AINES, así como tipo de reacción, manifestaciones clínicas, mecanismo sospechado. ⁽¹⁸⁾

El fenotipo más frecuente de HA, es la Urticaria/angioedema inducidos por intolerancia múltiple a AINES, aunque en alguna ocasión puede llegar a una anafilaxia; es bastante más frecuente en población atópica y puede producirse en minutos, incluso a las 24 horas, y como en los anteriores fenotipos, no es desencadenado por un mecanismo inmunológico específico, sino por la inhibición de COX-1 .

Estos tres fenotipos son el 76% de los casos de HA, en alguna casuística importante ⁽¹³⁾. Hay descritos fenotipos mixtos de afectación asmática y urticaria.

Bastante más raras veces se da la hipersensibilidad a un único AINE, donde el mecanismo desencadenante si es inmunológico específico, 24% en estudio ya comentado, ⁽¹³⁾ bien mediada por IgE, normalmente urticaria/angioedema inmediatos, que es más frecuente en atópicos, o bien reacciones no inmediatas, con un único AINE. Normalmente Reacciones de Hipersensibilidad tipo IV (Células T Citotóxicas), en este sentido hay casos descritos de Exantema fijo medicamentoso, Exantemas maculopapulares....

En cuanto a procedimiento diagnóstico, en la mayoría de los casos de HA, los test cutáneos no sirven para nada, solo en casos que como hemos visto sean por mecanismo inmunológico específico, que son muy minoritarios, en el resto de los fenotipos, la prueba de exposición controlada con placebo es lo único útil. En el caso de EREA, hay que realizar sucesivas espirometrias, valorando si hay caídas en el FEV1, considerándose válido descenso de 10-15% del basal. Son procedimientos muy laboriosos, debiéndose esperar al menos una hora entre cada paso de incremento de dosis. Se puede hacer oral, o por vía inhalatoria nasal (con acetil salicilato de lisina, o ketorolaco).

Un procedimiento práctico y que ahorra tiempo, es, en casos de anamnesis clara de reacción con más de un AINE, hacer test exposición, que en este caso sería de tolerancia con COX-2 controlado con placebo en días distintos.

9. ¿Que hacer ante la sospecha de una alergia a medicamentos?

Ante una clara sospecha de Una RAM, basada en una minuciosa anamnesis, lo que siempre no es posible, la actitud a tomar es la recomendación de medicación alternativa, evitando complicaciones. Esto siempre no es posible y hay que intentar hacer un estudio diagnóstico.

Las más de las veces, el estudio no termina con un TPCP porque en muchos de los casos, la sospechada RAM, es una reacción grave y correríamos riesgos innecesarios. Lo que se hace es una Prueba de Exposición Controlada (PEC), con medicación alternativa, siempre recurriríamos a comprobar que el paciente puede tolerar una medicación alternativa.

10. Sumario

La alergia a medicamentos es un problema de gran relevancia en la práctica clínica cotidiana, y su diagnostico requiere un elevado coste en cuanto a utilización de recursos sanitarios humanos, y como hemos visto NO está exento de riesgos para el paciente.

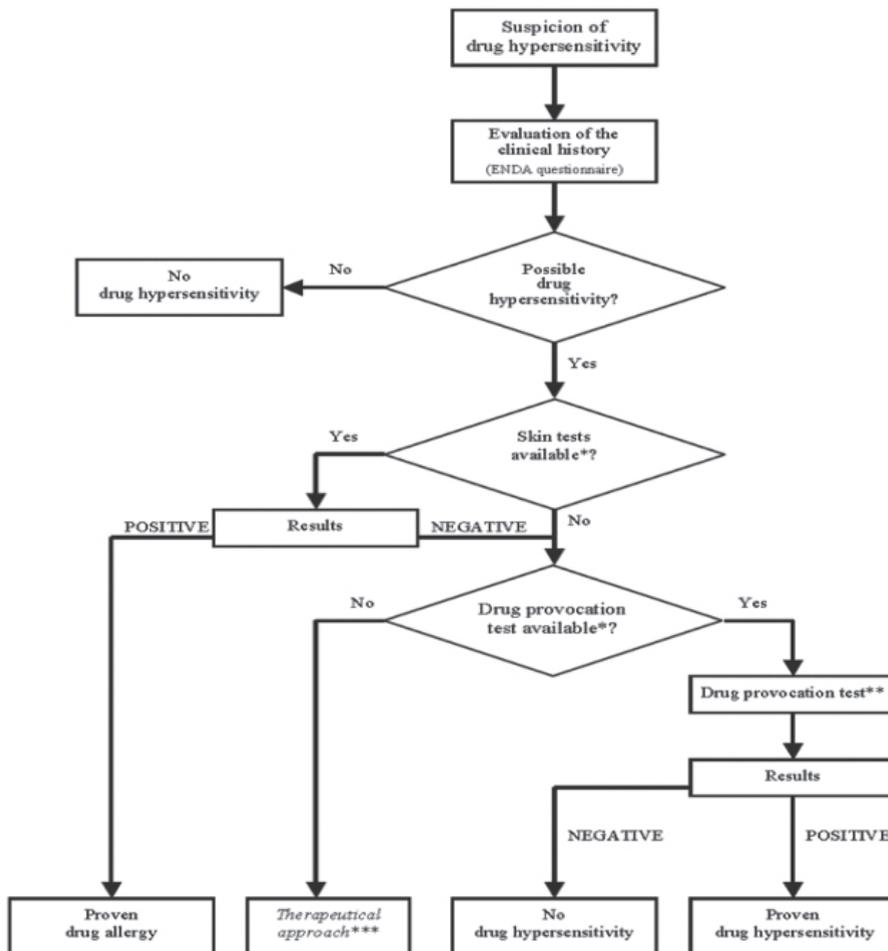


FIGURA 4. Arbol de decisiones ante una sospecha de Alergia a Medicamentos, tomado de P. Demolí, N. F. Adkinson, K. Brockow, M. Castells, et als. International Consensus on drug allergy, POSITION PAPER. Allergy 2014; 69: 420–437., y cuyo resumen es: anamnesis más o menos clara, elegir medicación alternativa si la hay.

Con gran diferencia los antibióticos betalactámicos y los AINES son los medicamentos mayormente responsables de RHM, constituyendo casi el 80% de los casos.

Es del mayor interés diferenciar entre reacciones tipo A, los clásicos efectos secundarios y colaterales, que constituyen casi el 80% de todas las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM), y las de tipo B, conocidas como Reacciones de Hipersensibilidad a Medicamentos (RHM), y que no sobrepasan el 15% de todas las RAM.

Dentro de lo que son las RHM, las mediadas por mecanismo inmunológico específico, la estrictamente RA, si constituyen un grupo muy elevado. Su diagnóstico como hemos visto se sustenta en una buena anamnesis, que no siempre es posible, y en la Prueba de Exposición, recordemos, siempre controlada con placebo, porque los métodos in vitro y las Pruebas Cutáneas son de muy escasa rentabilidad diagnóstica.

Y como resumen de todo, si tras una buena anamnesis, sospechamos alergia a un medicamento, lo más acertado es recomendar medicación alternativa siempre que sea posible.

11. Bibliografía

- 1) TANNO L.K., et al, (2018), «on behalf of the Joint Allergy Academies. What can we learn in drug allergy management from World Health Organization's international classifications? », *Allergy* 73, pp.987-992.
- 2) RAWLINS M.D., et al, (1977), «Pathogenesis of adverse drug reactions», en DAVIES D.M. (eds.), *Textbook of adverse drug reactions*, Oxford, Oxford University Press, pp. 10.
- 3) DEMOLY P., et al, (2014), «International Consensus on drug allergy», *Allergy* 69, pp. 420–437.
- 4) Hipersensibilidad a medicamentos. *Alergologica* 2015. SEAIC 2017. <https://www.seaic.org/inicio/en-portada/alergologica-2015.html>
- 5) MULLINS R., et als, (2013), «Increases in anaphylaxis fatalities in Australia from 1997 to 2013», *Clinical Experimental Allergy* 46, pp. 1099-1110.

- 6) KANNY G., et als, (2005), «Severe Drug Allergy: the First 100 cases Declared to Allergy Vigilance Network», *J Allergy Clin Immunol* 114.
- 7) MIN-SUK Y., et als, (2013), «Clinical features and prognostic factors in severe cutaneous drugs reactions», *Int Arch Allergy Immunol* 162, pp. 346-54.
- 8) SCHNYDER B., et als. (2015), «Pathogenesis of drug allergy-current concepts and recent insights», *Clin&Experimental Allergy* 45, pp. 1376-1383.
- 9) BROCKOW K., et als. (2013), «Skin test concentration for systemically administered drugs- an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper», *Allergy* 68, pp. 702-712.
- 10) MIRANDA A., et als. (1989), «Estudio Clínico y Diagnóstico de la Alergia a Medicamentos», en Libro de Ponencias XVIII Reunion de Alergólogos e Inmunólogos del Sur, Caceres, pp. 185-250
- 11) OUSSALAH A., et als, (2016), «Genetic variants associated with drugs-induced immediate hypersensitivity reactions: a PRISMA-compliant systematic review», *European Network on Drug Allergy (ENDA) of EAACI, Allergy* 71, pp. 443–462.
- 12) PICHLER W., et als. (2015), «Drugs Hypersensitivity: How Drugs stimulate T cells via Pharmacological interaction with Immune Receptors», *Int Arch Allergy Immunol* 168, pp. 13-24.
- 13) DOÑA I., et als, (2010), «Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs: patterns of response», *Clin Experimental Allergy* 41, pp. 86-95.
- 14) CORNEJO-GARCIA JA, et als, (2012), «Biological and genetic determinants of atopy are predictors of immediate type allergy to betalactams, in Spain», *Allergy* 67, pp. 1181-85.
- 15) BLANCA M., et als. (1988), «Anaphylaxis but good tolerance to benzyl penicillin in vivo and in vitro studies of specific IgE antibodies», *Allergy* 43, pp. 508-510.
- 16) BLANCA M., et als., (1989), «Cross-reactivity between penicillins and cephalosporins: clinical and immunologic studies», *J Allergy Clin immunol* 83, pp.381-5.

- 17) MIRANDA A., et als, (1996), «Cross-reactivity between penicillins and cephalosporins with the same side chain», *J Allergy Clin Immunol* 98, pp. 671-7.
- 18) AYUSO P., et als. (2013), «Advanced phenotyping in hypersensitivity drug reactions to NSAIDs», *Clin Experimental Allergy* 43, pp. 1097-1109.

CAPÍTULO 4

ANAFILAXIA. MANEJO PRÁCTICO DE AUTOINYECTORES DE ADRENALINA

JOAQUÍN QUIRALTE, TERESA DE ARAMBURU
Y MARINA LABELLA

*Unidad de Gestión Clínica de Alergología.
Hospital Universitario Virgen del Rocío*

1. Introducción

La anafilaxia es una reacción alérgica grave, sistémica, de instauración rápida y potencialmente mortal. Actualmente, es una patología que está infradiagnosticada lo que deriva en un tratamiento inadecuado y la consiguiente evolución tórpida o fatal. Se define como un síndrome complejo, caracterizado clínicamente por la afectación de la piel casi en un 80% de los casos (urticaria, angioedema, prurito palmoplantar, eritema) acompañada de la afectación de al menos otro órgano y sistema como el respiratorio, el cardiovascular y/o el digestivo. En torno al 20% restante de las anafilaxias podrían debutar con una forma de presentación más atípica, como hipotensión o edema de vía aérea alta (edema laríngeo).

La anafilaxia , Neptuno y el mar: nuestro recuerdo

A principios del siglo XX, Paul Richet descubrió los efectos hipotensivos de los alérgenos de la anemona sulcata (ortiga de mar) en perros. Este estudio pretendía buscar la tolerancia a cantidades subletales de esta anémoma en mamíferos de mediano tamaño (en griego, la *phylaxis*). Y lo que de verdad encontró, fue lo contrario, la anaphylaxis. El perro Neptuno murió a los 25 minutos de la administración de cantidades no mortales de veneno de anémoma, al ser inoculado por segunda vez. Richet recibió el premio Nobel de Medicina en 1913 por sus aportaciones en la descripción de la anafilaxia y sus mecanismos fisiopatológicos.

2. ¿Cuáles son sus causas más comunes?

La primera causa de anafilaxia son los fármacos, seguida de los alimentos y las picaduras de insectos. Los fármacos más frecuentemente implicados son los antibióticos betalactámicos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Los alimentos más frecuentemente involucrados en la edad infantil son la leche y el huevo, mientras que en la edad adulta son las frutas y los frutos secos. Existe un porcentaje de anafilaxias en las que no se logra identificar el factor desencadenante a las que denominamos idiopáticas en las que habría que llevar a cabo un diagnóstico diferencial con otras posibles causas. En la **Tabla 1** aparecen reflejadas las principales causas de anafilaxia.

3. Hacia una nueva clasificación de la anafilaxia

La anafilaxia puede clasificarse en base a diversos criterios: según los mecanismos patogénicos, según la evolución clínica y según la intensidad de sus síntomas.

La nueva clasificación basada en endotipos, fenotipos y biomarcadores nos proporciona nuevas herramientas para comprender los mecanismos fisiopatológicos involucrados en las reacciones de hipersensibilidad y, por tanto, en la anafilaxia. Los fenotipos se caracterizan por la clínica y el tiempo transcurrido desde la

Grupo	Tipos
Fármacos	Antibióticos betalactámicos AINEs Antineoplásicos: platinos y taxanos Anticuerpos monoclonales: rituximab Miorrelajantes usados en anestesia general (suponen un 70% de las reacciones perioperatorias) Contrastes yodados
Alimentos	Niños: Leche Huevo Pescado Adultos: Frutas Frutos secos Marisco
Himenópteros	Abeja Avispa
Látex	Supone un 30 % de las reacciones perioperatorias
Ejercicio	Generalmente tras la ingestión de alimentos: trigo, marisco, frutas.
Parásitos	<i>Anisakis</i> (tras ingerir pescado parasitado)
Idiopática	Siempre se debe evaluar la posibilidad de una mastocitosis sistémica

Tabla 1. Principales causas de anafilaxia.

exposición a la fuente culpable y la aparición de la sintomatología. Los endotipos que acompañan a estos fenotipos se basan en mediadores moleculares que se sustentan por sus correspondientes biomarcadores.

- **Reacciones de Tipo-1:** La mayoría de ellas mediadas por IgE, requiriendo una exposición previa para su aparición. El endotipo que caracteriza este fenotipo está mediado por mastocitos y basófilos que liberan triptasa, histamina y prostaglandinas causando flushing, prurito, urticaria, angioedema, disnea y sibilancias, náuseas, vómitos y diarrea, dolor lumbar, hipotensión, disminución de la saturación de oxígeno y colapso cardiovascular. Los agentes causales principales son fármacos, alimentos, veneno de himenópteros, látex y alérgenos ambientales.
- **Reacciones mediadas por la liberación de citoquinas:** Los principales mediadores son TNF-alfa, IL-1B e IL-6 liberados por células T, monocitos y macrófagos responsables de escalofríos, fiebre, tiritona, malestar generalizado, náuseas, dolor, disminución de la saturación de oxígeno e hipotensión. Son típicas de los anticuerpos monoclonales. Podrían aparecer en la primera exposición al agente responsable pero también se han observado tras varios contactos.
- **Reacciones mixtas:** Combinan reacciones de tipo 1 y mediadas por liberación de citoquinas. Están desencadenadas por agentes antineoplásicos y anticuerpos monoclonales. Son difíciles de diferenciar.
- **Reacciones mediadas por complemento:** Se producen por activación directa del mastocito generando anafilotoxinas (C3a y C5a) y activación de la vía intrínseca del complemento. Se caracterizan clínicamente por flushing, habones, vasodilatación, disnea e hipotensión. Son producidas por medios de contraste yodados, membranas de diálisis y fármacos diluidos en algunos vehículos lipídicos como Cremophor EL, polisorbato 80 y polietilenglicol.
- **Síndrome de activación mastocitaria:** Se caracterizan por liberación inapropiada de mediadores desencadenada por estrés, ejercicio físico, cirugías, fármacos, picaduras, alcohol, alimentos y vacunas. Comúnmente está asociado con la mutación KIT D816V.

Otros posibles criterios de clasificación de la anafilaxia son por su curso clínico (*Tabla 2*) y su gravedad (*Tabla 3*). En general, una mayor rapidez en la instauración del cuadro determina una mayor gravedad. La asociación con asma bronquial, el tratamiento concomitante con fármacos inhibidores de angiotensina (IECA) y fármacos betabloqueantes o la existencia de una mastocitosis asociada son factores pronósticos de gravedad que pueden asociarse con una mayor letalidad. Sin duda, las anafilaxias más graves son aquellas que cursan con hipoxia, hipotensión sistólica y afectación neurológica. Por este motivo, en la valoración de la gravedad de una anafilaxia debe evaluarse constantemente el posible desarrollo de estos síntomas y/o signos clínicos.

Unifásicas	Bifásicas	Prolongadas
Los síntomas aparecen en minutos tras la exposición al alérgeno	Aparece un segundo pico sintomático de intensidad variable	El intervalo de aparición es superior a 24 horas
	El intervalo oscila entre 1 y 8 horas	Se caracterizan por una profunda hipotensión a pesar de un tratamiento agresivo
Es la forma clínica más frecuente (80% de casos)	El uso de más de una dosis de adrenalina y/o fluidoterapia es un factor de riesgo para el desarrollo de una respuesta bifásica	Suponen < 1 % de las formas clínicas de anafilaxia
	Suponen un 20 % de casos	Son de mal pronóstico

Tabla 2. Clasificación de la anafilaxia de acuerdo con su evolución clínica.

Evaluación de la intensidad	Respiratorio	Cardiovascular	Neurológico
Grave	Cianosis, SaO ₂ ≤ 92 %	Hipotensión sistólica, Síndrome coronario agudo	Confusión, hipotonía, pérdida de conciencia, incontinencia
Moderada	Disnea, estridor, sibilancias, opresión torácica, faríngeo	No	No
Las manifestaciones cutáneas no se consideran como criterios de gravedad en la anafilaxia			

Tabla 3. Una aproximación clínica a la gravedad de la anafilaxia.

4. La Epidemiología Clínica

La incidencia de la anafilaxia oscila entre 8 y 21 pacientes por 100.000 habitantes/año, ocurre más en mujeres y determina en la actualidad el 0.04% de los ingresos hospitalarios. De estos últimos, 1 de cada 100-200 episodios puede ser mortal. En estos casos de resultado fatal, el 70 % de los casos mueren en la primera hora. En la anafilaxia mortal por fármacos e himenópteros, predomina el shock (hipotensión + vasodilatación), mientras que el estatus asmático y el edema laríngeo predominan en la anafilaxia por alimentos. En el 10% de los casos, la muerte se relaciona con un cambio de postura (decúbito supino a sedestación).

La atopía puede predisponer a la anafilaxia idiopática, inducida por ejercicio y por contraste yodados. La vía de administración puede tener un papel adicional en la intensidad de los síntomas (más grave en administración parenteral).

5. ¿Cuáles son los síntomas que nos van a dar las claves para identificarla?

El diagnóstico de anafilaxia es eminentemente clínico basado en los datos obtenidos en la anamnesis y la exploración. Aunque no existen signos o síntomas patognomónicos

de anafilaxia, se debe sospechar cuando aparece de forma aguda o rápidamente progresiva (minutos u horas), afecta preferentemente a la piel y las mucosas, se acompaña de alteraciones hemodinámicas, respiratorias y/o digestivas y existe un posible desencadenante como el antecedente de la administración de un fármaco o un alimento. Sin embargo, el 20% de anafilaxias cursan sin manifestaciones cutáneas, pudiéndose producir colapso vascular aislado o debutar con un edema laríngeo.

Recientemente, la guía clínica de actuación en anafilaxia (GALAXIA) ha propuesto unos criterios diagnósticos que podrían identificar a más del 95% de estos pacientes (*Tabla 4*).

La anafilaxia es muy probable si cumple uno de los 3 criterios siguientes:

Criterios	Característica clínicas del síndrome
Criterio 1	Urticaria/angioedema, y/o prurito y/o eritema, junto con al menos uno de los siguientes: i) Compromiso respiratorio; disnea, sibilancias, estridor, hipoxemia y/o ii) hipotensión sistólica o síntomas asociados a disfunción orgánica: hipotonía, síncope, incontinencia)
Criterio 2	Aparición rápida (minutos/horas) de 2 ó más de los siguientes síntomas tras la exposición a un alérgeno potencial para ese paciente: i) afectación de piel y/o mucosas; ii) compromiso respiratorio; iii) hipotensión sistólica o síntomas asociados de disfunción orgánica y iv) síntomas gastrointestinales persistentes: abdominalgias, vómitos, diarrea.
Criterio 3	Hipotensión sistólica de aparición rápida (en minutos/horas) tras la exposición a un alérgeno conocido para ese paciente con un valor < 90 mmHg o un descenso > 30 % sobre la tensión arterial basal.

Tabla 4. Los criterios clínicos en el diagnóstico de anafilaxia según la Guía de actuación clínica en anafilaxia: GALAXIA.

Estas características son similares para niños y adultos, aunque en la edad infantil la anafilaxia tiende a asociarse con una menor tasa de complicaciones cardiovasculares, mientras que predominan de forma clara las formas respiratorias

y digestivas. El patrón clínico de anafilaxia en un niño, se relaciona con el consumo de alimentos y en general suele estar asociada una enfermedad atópica fácilmente identificable.

La evaluación de la causa de la anafilaxia debería ser iniciada a la vez que el reconocimiento y el tratamiento del síndrome, especialmente porque en ocasiones, la precoz detección del agente etiológico (por ejemplo, la perfusión intravenosa de un fármaco) conlleva la rápida interrupción de su administración. No obstante hay pacientes en los que no se identifica un factor desencadenante y en los que deberíamos de realizar un diagnóstico diferencial con otras enfermedades que presentan rasgos comunes con la anafilaxia. (*Tabla 5*).

Enfermedades que cursan con Urticaria/angioedema	Urticaria idiopática Déficit de C1 inhibidor Angioedema por IECA
Síndromes que cursan con eritema/flushing	Síndrome carcinoide Postmenopáusico Post-alcohol Síndrome del hombre rojo
Otras causas de shock	Séptico, cardiogénico, hipovolémico
Enfermedades neurológicas	Ictus Epilepsia
Enfermedades que cursan con distress respiratorio agudo	Tromboembolismo pulmonar Asma Disfunción de cuerdas vocales
Otras	Reflujo gastroesofágico Distonías extrapiramidales Enfermedad del suero Reacciones vasovagales Trastornos psiquiátricos conversivos

Tabla 5. El diagnóstico diferencial de la anafilaxia: principales entidades.

Aunque el patrón clínico de la anafilaxia es homogéneo en su presentación y desarrollo, podemos encontrar ciertas claves diagnósticas en la anamnesis dirigida de algunas formas de anafilaxia que podrían orientarnos. Exponemos 3 situaciones especiales:

- 1) Los síntomas conjuntivales y el prurito orofaríngeo podrían aparecer como pródromos en la anafilaxia inducida por metamizol e ibuprofeno respectivamente.
- 2) Existe una relación estrecha entre la ingesta de ciertos alimentos (especialmente cereales y marisco) y la realización de ejercicio físico, así como una característica cefalea holofrontal post-episodio que puede aparecer en la anafilaxia inducida por ejercicio dependiente de alimentos.
- 3) La anafilaxia a frutas de tipo subtropical (aguacate, kiwi y plátano) puede asociarse a ciertos tipos de alergia al látex.

6. La era de los biomarcadores: la triptasa

La medición de los biomarcadores nos puede ser de gran utilidad para dilucidar los mecanismos que se esconden detrás de una reacción. Sin duda, en la actualidad la medición de triptasa sérica es la prueba más útil y más accesible para el clínico, que apoya el diagnóstico de anafilaxia. Puede elevarse entre los 15 y 180 minutos del comienzo de los síntomas y vuelve a recobrar los valores normales en unas 24 horas. Un incremento mayor de 11,4 ng/L ($o \geq 2 \text{ ng/mL} + 1.2 \times \text{su valor basal}$) es significativo. Un valor basal por encima de 20 ng/m debería hacernos descartar un síndrome de activación mastocitaria. La medición de otros mediadores como la IL-6 en la sospecha de una reacción mediada por citoquinas tras la administración de un anticuerpo monoclonal nos podría ser de gran utilidad, aunque a día de hoy no está validada.

En todo caso, la petición de alguna de estas pruebas, no debe retrasar nunca la instauración del tratamiento de la anafilaxia.

7. Los test cutáneos

Se suelen realizar entre 2 y 4 semanas después del episodio y si son positivos en lectura inmediata indican la existencia de IgE frente al alérgeno. Son muy específicos en las reacciones tipo-1 en alimentos, agentes antineoplásicos (platinos), antibióticos betalactámicos, anestésicos generales y veneno de avispas y abejas.

8. La IgE específica frente a alérgenos

En estos últimos años, la medicina de precisión en Alergología ha identificado ciertos patrones clínicos relacionados con la sensibilización a ciertos alérgenos mono-específicos en algunos grupos de pacientes con anafilaxia (*Tabla 6*).

Agente etiológico		Monocomponentes	
Himenópteros	Avispa	<i>Pol d5; Ves v1; Ves v5</i>	
	Abeja	<i>Api m1</i>	
Alimentos	Leche	<i>ALA; Caseína; BLG</i>	
	Huevo	<i>OVA, OVM</i>	
	Frutos secos y legumbres	Avellana	<i>Cor a8</i>
		Nuez	<i>Jug r1; Jug r3</i>
		Cacahuete	<i>Ara h9</i>
	Cereales	<i>Tri a14; Tri a19</i>	
Crustáceos	<i>Pen a1</i>		
Látex		<i>Hev b1; Hev b5; Hev b6</i>	

Tabla 6. Algunos biomarcadores en la anafilaxia mediada por IgE en diversos grupos de pacientes alérgicos.

9. Tratamiento

El tratamiento de la anafilaxia comprende una actuación a corto y a largo plazo. El episodio agudo puede ser tratado por cualquier personal sanitario donde prima su identificación y rápido tratamiento con adrenalina intramuscular, ya que es el único tratamiento que disminuye la mortalidad. Posteriormente se llevará a cabo un estudio por un especialista y se instaurarán medidas de prevención y tratamiento a largo plazo como pueden ser, entre otras, la desensibilización, la inmunoterapia y la terapia anti-IgE.

El plan mínimo de atención a un paciente con sospecha de anafilaxia comprende los siguientes puntos esenciales:

- Reconocimiento e identificación del síndrome y de su gravedad: estratificación del riesgo.
- Tratamiento y manejo durante el episodio agudo.
- Estudio y seguimiento posterior por Alergología.
- Tratamiento a largo plazo y profiláctico en la anafilaxia.

9.1. Reconocimiento e identificación del síndrome y de su gravedad: estratificación del riesgo

La guía clínica GALAXIA establece una forma racional para establecer una gradación eficaz de los síntomas, que permite rápidamente evaluar la gravedad y la rapidez de instauración de los síntomas, a través del sistema ABC del *Working Group of Resuscitation Council*.

Los criterios diagnósticos principales son:

- Comienzo brusco y rápida progresión de los síntomas en minutos u horas
- Dificultad respiratoria de origen alta (disfonía, estridor – **fase A**) y/o baja (disnea, sibilancias, opresión torácica, tos – **fase B**) y/o afectación cardiovascular (hipotensión sistólica o arritmia asociada a síntomas asociados a disfunción orgánica: hipotonía, incontinencia - **fase C**)
- Desorientación y/o inquietud y/o malestar y/o mareo/síncope (**fase D**)
- Concomitancia con signos de piel y/o mucosas: eritema, urticaria/angioedema, prurito (**fase E**).

Siempre que sea posible, procederemos a la monitorización del paciente con al menos pulsioximetría, la medición de la tensión arterial y electrocardiografía

En todo caso, tras esta evolución inicial y sistemática, debemos reconocer siempre una serie de signos de evolución tórpida del proceso (Tabla 3) que nos permita tomar de forma rápida decisiones terapéuticas, o bien activar el traslado del paciente a un ámbito sanitario más adecuado (hospital) en caso de que la detección de la anafilaxia sea realizada en un medio extrahospitalario.

La anafilaxia es una causa rara, pero plausible, de parada cardiorrespiratoria. El tratamiento estará basado en un soporte vital básico y avanzado, que excede los límites de este manual.

9.2. Tratamiento y manejo durante el episodio agudo

Recientemente, se ha publicado el algoritmo de actuación propuesto en la Guía clínica de actuación en anafilaxia (Figura 1).

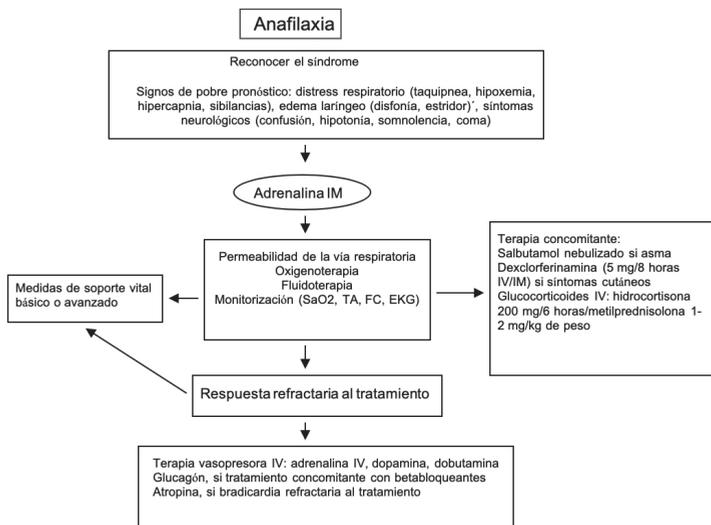


Figura 1. Flujograma de actuación en un paciente con anafilaxia (modificado de la guía de actuación clínica en anafilaxis- GALAXIA).

Si existe hipotensión, el paciente permanecerá en decúbito supino con las piernas levantadas o en posición de Trendelenburg para así aumentar el flujo sanguíneo. Levantar al paciente puede agravar el compromiso hemodinámico. Cuando el paciente esté inconsciente, en respiración espontánea, debe ser colocado en decúbito lateral para así evitar síndromes de aspiración de la vía aérea.

En todos los pacientes se debe administrar oxígeno de forma precoz para obtener una $\text{SaO}_2 > 95\%$, utilizando mascarillas de tipo Venturi a flujos altos (FiO_2 50-100 %, 8-15 L/min).

En todos los casos en los que sea posible se procederá a la retirada del alérgeno. Especialmente frecuentes son las siguientes situaciones:

- Interrupción rápida del tratamiento responsable de la anafilaxia, por ejemplo en el contexto de una perfusión IV con un antibiótico o AINE.
- Retirada del aguijón en el caso de una picadura de abeja en el caso de una anafilaxia por veneno.
- Retirar todos los productos que contengan látex en un paciente supuestamente sensible en el que se está desarrollando la anafilaxia.

Existe otra clasificación en la que se dividen las reacciones de hipersensibilidad en Grado I, si tan solo hay afectación cutánea, en Grado II si hay 2 o más órganos involucrados con constantes vitales mantenidas o Grado III si hay 2 o más de 2 órganos involucrados con alteración de las constantes vitales o con debut de edema de vía respiratoria superior. La adrenalina intramuscular es el tratamiento de elección en la anafilaxia por tanto obligado en las reacciones grado III y debe considerarse en las Grado II. El retraso en su administración empeora el pronóstico. Es capaz de revertir el broncoespasmo y la hipotensión. La vía intramuscular es la más adecuada ya que obtiene picos plasmáticos más rápidos y elevados que la vía subcutánea. El mejor lugar de administración es la cara anterolateral del muslo. La dosis recomendada para adultos es 0.3-0.5 mg en dosis única (1 mg=1 mL de adrenalina en solución acuosa al 1:1000). Las dosis se pueden repetir cada 5-15 minutos dependiendo de la tolerancia del paciente y la aparición de efectos colaterales.

En caso de respuesta refractaria (hipotensión sistólica o signos de hipoperfusión) se podrán emplear fármacos vasopresores (dopamina, dobutamina) tras la aplicación de una fluidoterapia adecuada.

Existen dispositivos de adrenalina intramuscular autoinyectable que permiten a los pacientes, ya diagnosticados, tratar el cuadro en caso de aparición de un nuevo episodio de anafilaxia, favoreciendo así la rápida instauración del tratamiento previo a su traslado a un centro hospitalario.

Los antihistamínicos y corticoides constituyen un tratamiento concomitante en la anafilaxia. Los antihistamínicos puede contribuir a tratar alguna sintomatología derivada de la liberación masiva de histamina que tiene lugar en estos pacientes. No obstante, no salvan vidas, no disminuyen la mortalidad, no han demostrado la prevención de las anafilaxias bifásicas y nunca deben retrasar la administración de adrenalina.

El único antihistamínico existente en España por vía parenteral es la dexclorfeniramina, y se utiliza preferentemente por vía intramuscular o intravenosa.

La hidrocortisona tiene un efecto de acción más rápido que otros corticoides y se administra por vía intravenosa lenta o intramuscular.

Habitualmente, ambos tipos de fármacos se administran de forma concomitante con otras medidas ya comentadas (oxigenoterapia, adrenalina, fluidoterapia).

Todos los pacientes con reacción anafiláctica requieren la administración de fluidos de forma precoz, debido al incremento de la permeabilidad vascular y la consecuente extravasación de líquidos. La solución salina isotónica es de elección al inicio de la reposición.

Si existiera una respuesta insuficiente, hipotensión sistólica o signos de hipoperfusión periférica, se podrían emplear coloides.

9.3. Estudio y seguimiento posterior por alergología

Cualquier anafilaxia debe ser estudiada y seguida en su evolución por una unidad de Alergología.

El estudio de la anafilaxia se realiza en 2 fases fundamentales: i) la evaluación histórica del paciente: a través bien de la historia clínica dirigida o bien de los informes previos durante el desarrollo, tratamiento y evolución de la anafilaxia; ii) la tecnificación del estudio: se evalúa la posibilidad de utilizar algunos de los métodos in vitro e in vivo que permiten obtener evidencias del mecanismo

patogénico que subyace en cada tipo específico de anafilaxia, permitiendo así identificar a su vez al agente responsable.

Generalmente, una historia clínica minuciosa puede dar la clave etiológica en la anafilaxia (*Tabla 1*) y nos permite diseñar un sencillo flujograma de evaluación (*Figura 2*).

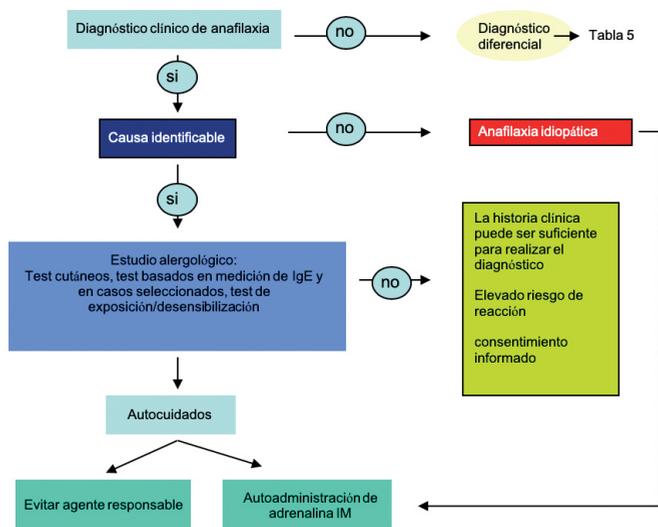


Figura 2. Estudio alergológico: algoritmo general.

9.4. Tratamiento a largo plazo y profiláctico en la anafilaxia

El tratamiento a largo plazo incluye educación al paciente, rápida identificación de posibles episodios futuros, evitación de la fuente responsable si se ha identificado y un correcto manejo terapéutico y preventivo.

Entre las estrategias de prevención disponemos de la inmunoterapia frente alérgenos ambientales e himenópteros, inmunoterapia oral y sublingual en pacientes con alergias alimentarias, fármacos anti-IgE e inhibidores de la tirosin kinasa en pacientes con mastocitosis sistémica.

La desensibilización a fármacos es una herramienta segura y efectiva en pacientes alérgicos a quimioterápicos, anticuerpos monoclonales, antibióticos y otros fármacos como aspirina y hierro. Debe ser considerada como una opción de tratamiento, especialmente en pacientes en los que la evitación de su primera línea de tratamiento podría suponer una disminución de la calidad y esperanza de vida.

La desensibilización consiste en la administración de pequeñas dosis crecientes del fármaco iniciando mecanismos inhibitorios que dominan sobre las vías de activación y previenen de anafilaxia. Este procedimiento debe ser estrictamente controlado por un alergólogo.

Las secuelas psicológicas en estos pacientes están frecuentemente infravaloradas pudiendo suponer un gran impacto en su calidad de vida y en su entorno.

10. Bibliografía

- 1) CARDONA V. Guía de actuación en anafilaxia: GALAXIA 2016. http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_556_galaxia_2016_SEAIC_compl.pdf
- 2) CASTELLS M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 321-33.
- 3) LABELLA M, GARCIA-NEUER M, CASTELLS M. Application of precision medicine to the treatment of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2018; 18:190-197.
- 4) JIMENEZ-RODRIGUEZ TW, GARCIA-NEUER M, ALENAZY LA, CASTELLS M. Anaphylaxis in the 21st century: phenotypes, endotypes, and biomarkers. *Journal of Asthma and Allergy*. 2018; 11: 121-142.
- 5) MURARO A, LEMANSKE RFJ, CASTELLS M, TORRES MJ, KHAN D, SIMON HU, BINDSLEV-JENSEN C, BURKS W, POULSEN LK, SAMPSON HA, WORM M, NADEAU KC. Precision Medicine in Allergic Disease-Food Allergy, Drug Allergy, and anaphylaxis-PRAC-TALL Document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy*. 2017; 72:1006-1021.

CAPÍTULO 5

¿QUÉ PACIENTES DEBEMOS DERIVAR A ALERGOLOGÍA?

MANUEL ALCÁNTARA VILLAR, MIGUEL ÁNGEL MUÑOZ MUÑOZ
Y LUIS PALACIOS COLOM

*FEA Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología.
Complejo Hospitalario de Jaén*

1. Introducción

Se estima que en España una de cada cuatro personas padece algún tipo de enfermedad alérgica (rinitis alérgica, asma, urticaria, angioedema, alergia a medicamentos o alimentos, reacciones alérgicas a picadura de insecto, dermatitis atópica, anafilaxia etc), lo que hace que el médico de atención primaria atienda de forma habitual a muchos pacientes que sufren este tipo de enfermedades. Para ofrecer al paciente una atención complementaria tanto para su diagnóstico como para su tratamiento, se plantea en muchos casos la derivación al alergólogo.

Es importante unificar pautas de actuación, criterios de derivación y seguimiento de la patología alérgica más frecuente, con objeto de asegurar una adecuada coordinación entre niveles asistenciales,

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

2. Rinitis alérgica

1.1 Clínica

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

Los síntomas habituales comprenden: prurito nasal, rinorrea (generalmente acuosa), estornudos y obstrucción nasal. Suelen estar asociados a síntomas oculares: prurito, lagrimeo y eritema conjuntival.

1.2. Diagnóstico

El diagnóstico se basa en una historia clínica compatible (signos y síntomas típicos de prurito nasal, estornudos en salvas, rinorrea acuosa y congestión nasal, junto con los antecedentes de exposición a alérgenos tanto de interior como exterior), asociada a pruebas cutáneas positivas y/o presencia de IgE específica en sangre que concuerde con los síntomas del paciente.

Es importante recordar que una analítica con IgE específica negativa no es excluyente de rinitis alérgica.

La rinitis alérgica es un factor de riesgo de aparición de asma y nuevas comorbilidades alérgicas, de ahí la importancia de un diagnóstico precoz y un tratamiento específico.

1.3. Tratamiento

Es muy importante conocer el alérgeno responsable de la rinitis para poder realizar medidas de evitación y tratamiento etiológico con inmunoterapia.

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

Si la rinitis se asocia a conjuntivitis alérgica, resulta útil añadir un antihistamínico ocular. En rinitis estacional se recomienda iniciar el tratamiento antes de la exposición al alérgeno (una o dos semanas antes del inicio de la sintomatología).

Si el alérgeno no es evitable se instaurará, si la clínica lo precisa, tratamiento con una inmunoterapia específica con aeroalérgenos. La inmunoterapia es un tratamiento eficaz en la rinitis alérgica (reduce síntomas, reduce necesidad de medicación y mejora calidad de vida), que además, ha demostrado que reduce la progresión de la rinitis al asma (Un 40% o más de los que presentan rinitis o rinoconjuntivitis alérgica están en riesgo elevado de desarrollar asma si se deja evolucionar el proceso) y la aparición de nuevas sensibilizaciones.

1.4. ¿Que pacientes debemos derivar a Alergología?

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

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

Por otra parte no se deben de derivar aquellos pacientes que han respondido bien a la medicación sintomática y que no desean iniciar un tratamiento específico con inmunoterapia, así como los casos en los que tengamos serias dudas diagnósticas:

- Obstrucción nasal como único síntoma o asociado a alteración del olfato.
- Rinorrea acuosa de inicio en paciente >65 años.
- Rinorrea purulenta persistente.

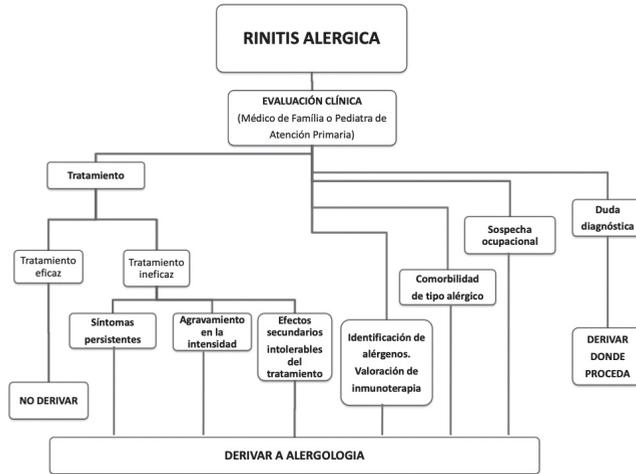


Figura 1. Protocolo de derivación a alergología de pacientes con rinitis alérgica.
RECOMENDACIONES DE CONTINUIDAD ASISTECIAL EN PATOLOGIA
ALERGOLOGICA. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía.

3. Asma bronquial

3.1. Clínica

El asma bronquial alérgica es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, caracterizada por una obstrucción variable del flujo aéreo.

Los síntomas guías son: tos, disnea, sibilancias y opresión torácica y que en un alto porcentaje de pacientes se acompaña de síntomas oculonasales (rinoconjuntivitis). Dependiendo de la causa estos síntomas, pueden ser perennes o estacionales, en base a los alérgenos responsables de la clínica.

3.2. Diagnóstico

El diagnóstico sindrómico se basa en una historia clínica compatible y la demostración de obstrucción reversible al flujo aéreo. Para llevarse a cabo se

realiza estudio funcional respiratorio, que incluye: espirometría forzada con prueba broncodilatadora y provocación bronquial inespecífica (metacolina o manitol).

Se sospechará un origen alérgico del asma en los siguientes casos:

- Sintomatología tras exposición a un determinado alérgeno.
- Clínica de conjuntivitis o rinitis asociada al asma.

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

3.3. Tratamiento.

La actitud terapéutica en AP del asma bronquial alérgico será:

- **Educación del paciente.** Es aconsejable que los enfermeros realicen una adecuada educación para la salud, enfatizando el papel del paciente en el propio manejo de la enfermedad
- **Control ambiental:** la intervención a nivel ambiental ha tenido resultados variables aunque, en general, poco efectivos por lo que no se recomienda su realización como intervención aislada, aunque es indudable la mejoría de los síntomas cuando se consigue reducir la exposición.
- **Controlar la rinitis alérgica,** si existe
- **Tratamiento farmacológico:** se debe tratar el asma según su gravedad (ver tabla 1 y 2) y siguiendo el tratamiento escalonado recomendado por la Guía GEMA 4.3 (ver tablas 3, 4 y 5).

La Inmunoterapia, está indicada en asma alérgica bien controlada con niveles bajos de tratamiento (escalones 2-4), recomendación con nivel de evidencia A. Este tipo de tratamiento etiológico es eficaz en rinitis y asma, y se considera que es costo efectivo para reducir la sintomatología, la necesidad de medicación, el umbral de reactividad ante el alérgeno responsable y mejorar la calidad de vida del paciente. Se suele mantener entre tres y cinco años (si la respuesta es satisfactoria).

	Intermitente	Persistente leve	Persistente moderada	Persistente grave
Síntomas diurnos	No (2 veces o menos a la semana)	Más de 2 veces a la semana	Síntomas a diario	Síntomas continuos (varias veces al día)
Medicación de alivio (agonista β_2 -adrenérgico de acción corta)	No (2 veces o menos /semana)	Más de 2 veces a la semana pero no a diario	Todos los días	Varias veces al día
Síntomas nocturnos	No más de 2 veces al mes	Más de 2 veces al mes	Más de una vez a la semana	Frecuentes
Limitación de la actividad	Ninguna	Algo	Bastante	Mucha
Función pulmonar (FEV ₁ o PEF) % teórico	> 80 %	> 80 %	> 60 % - < 80 %	≤ 60 %
Exacerbaciones	Ninguna	Una o ninguna al año	Dos o más al año	Dos o más al año

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo.

Tabla 1. Clasificación Gravedad asma adulto (Tomado de GEMA 4.3).

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

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo. SABA: agonista β_2 -adrenérgico de acción corta.

Tabla 2. Clasificación gravedad del asma en niños (Tomado de GEMA 4.3).

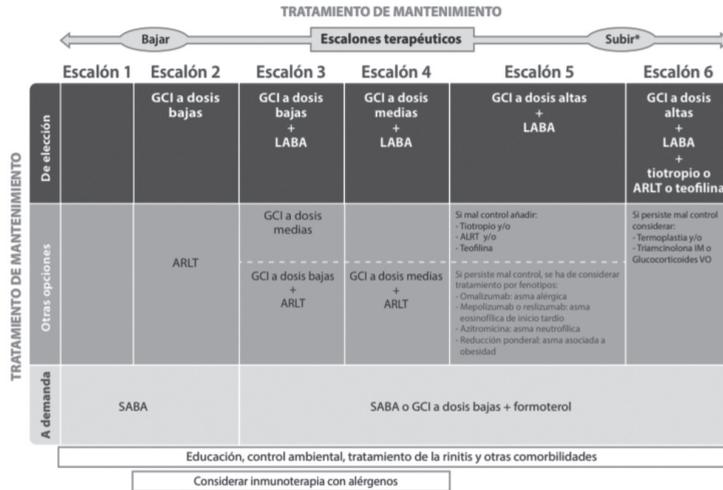


Tabla 3. Tratamiento del asma según gravedad, adulto (Tomado de GEMA 4.3).

		Tratamiento escalonado	Medicación de control	Medicación de rescate
	Evaluación del cumplimiento y técnica inhalatoria.	1	Sin medicación de control	Broncodilatador acción rápida a demanda
		2	GCI dosis baja o ARLT	
		3	GCI dosis medias o GCI dosis baja + ARLT	
	Control ambiental.	4	GCI dosis medias + ARLT	
		5	GCI dosis altas + ARLT Si no control añadir: LABA*	
		6	GC oral	

GCI: glucocorticoides inhalados; ARLT: antileucotrienos; LABA: agonista β_2 -adrenérgico de acción larga; GC: glucocorticoide. *Fuera de indicación.

Tabla 4. Tratamiento del asma según gravedad, niño menor 3 años (Tomado de GEMA 4.3).

		Tratamiento escalonado	Medicación de control	Medicación de rescate	
 <p>Grado de control + - Grado de control</p>	<p>Evaluación del cumplimiento y técnica inhalatoria.</p>	1	Sin medicación de control	<p>Broncodilatador acción rápida a demanda</p>	
		<p>Control ambiental.</p>	2		GCI dosis baja o ARLT
			3		GCI dosis medias o GCI dosis baja + LABA o GCI dosis baja + ARLT
	4		GCI dosis medias + LABA o GCI dosis media + ARLT		
		5	GCI dosis altas + LABA Si no control añadir: ARLT, teofilina o tiotropio		
		6	GC oral omalizumab		

GCI: glucocorticoides inhalados; ARLT: antileucotrienos; LABA: agonista β_2 -adrenérgico de larga duración; GC: glucocorticoide

Tabla 5. Tratamiento del asma según gravedad, niño mayor de 3 años (Tomado de GEMA 4.3).

3.4. ¿Que pacientes debemos derivar a Alergología?.

Los pacientes con asma en los que se haya confirmado etiología alérgica en atención primaria, solo deberían derivarse si tienen asociadas otras enfermedades atópicas (rinoconjuntivitis, dermatitis atópica, alergia alimentos) o exista indicación de inmunoterapia (la evitación de la exposición no es suficiente para el control de los síntomas o en el caso de que el paciente no controle su asma a pesar de un tratamiento farmacológico estándar correcto)

También deberemos derivar a los asmáticos con sospecha de alergia que no haya podido ser confirmada con las pruebas disponibles en atención primaria.

Los criterios para una interconsulta a alergología que propone el Proceso integral Asma, editado por la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía están esquematizados en la figura 2.

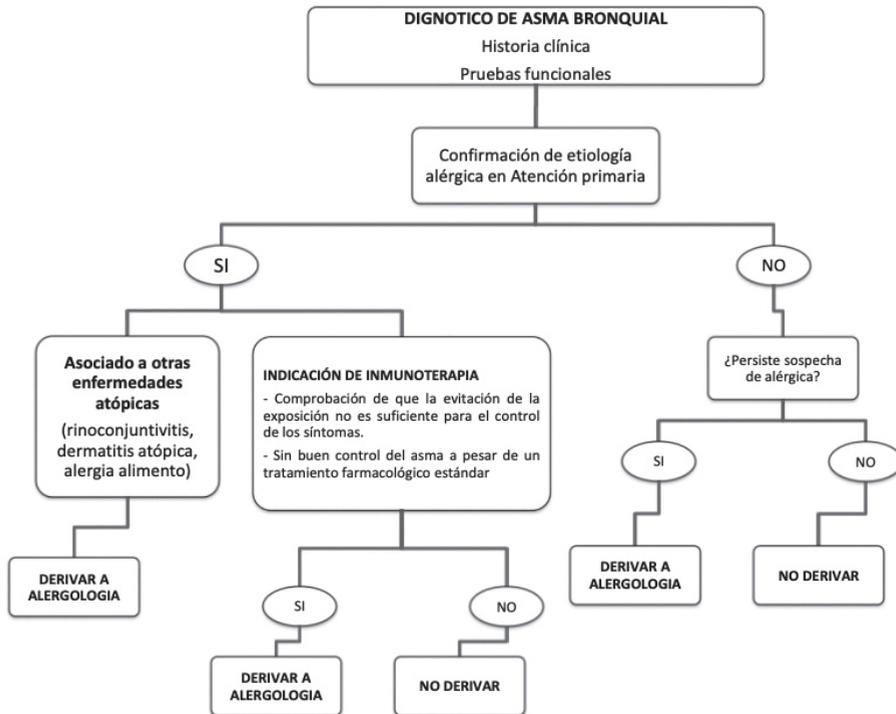


Figura 2. Criterios de derivación a alergología de pacientes con asma. ASMA: PROCESO ASISTENCIAL INTEGRADO Consejería de Salud. Junta de Andalucía.

4. Urticaria

4.1. Clínica

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

Es preciso diferenciar entre la urticaria de duración menor a 6 semanas, urticaria aguda y la de duración superior a 6 semanas, urticaria crónica.

4.2. Diagnóstico

Se basa en la anamnesis detallada y una minuciosa exploración física. En toda urticaria es preciso valorar la presencia de factores desencadenantes, duración de los habones, si dejan o no lesión residual, si producen dolor y su distribución.

En los casos de urticaria aguda es esencial una anamnesis apropiada que trate de identificar el factor desencadenante, no siendo habitualmente necesario en Ap otros estudios complementarios. En alergología se realizaran test cutáneos, determinaciones dirigidas de IgE específica en función de la causa aparente y en su caso test de exposición con el agente.

En el caso de la urticaria crónica es de interés realizar una analítica que trate de identificar el posible origen, aunque más del 80% no es posible identificar la causa, recomendándose: hemograma, bioquímica, C3, C4, H tiroideas y anticuerpos antitiroideos, autoanticuerpos y determinaciones seriadas de parásitos en heces, y en ocasiones despistaje de marcadores tumorales.

En el caso del AE aislado, el despistaje además se realiza mediante el hallazgo de C4 por debajo del 50% de los valores normales y C3 normal.

4.3. Tratamiento.

El tratamiento específico va a depender de cuál sea la etiología de la Urticaria. Ante una sospecha fundada de la causa tras una historia clínica detallada y, en caso necesario, de pruebas complementarias se actuará siguiendo las siguientes recomendaciones:

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

- Cuando la Urticaria está en relación a procesos orgánicos como las patologías del Tiroides, entonces el tratamiento adecuado de dicho proceso será la medida indicada.
- En el caso de urticaria por frío, el paciente debe evitar exposición al frío, practicar deportes de invierno, actividades acuáticas o ingerir alimento o bebidas frías. En la urticaria por roce o presión, se debe utilizar ropa, cinturones y calzado amplio.
- También puede ayudar el tratamiento del estrés.
- No hay necesidad de recomendar una dieta restrictiva a los pacientes que sufren urticaria crónica. La urticaria crónica no está relacionado con la alergia alimentaria mediada por IgE.

En la mayoría de los casos de urticaria el tratamiento se reduce al control de los síntomas, siendo los **antihistamínicos H1 de segunda generación** la base del tratamiento.

Todas las guías y los artículos de revisión publicados en los últimos años coinciden en la conveniencia de elevar hasta cuatro veces, la dosis de antihistamínicos H1 respecto a las dosis establecidas inicialmente para llegar a controlar de forma adecuada los síntomas de urticaria.

El uso de **corticoides sistémicos** en la urticaria crónica no está exento de controversia, si bien se utilizan de forma habitual (especialmente en la urticaria aguda o en las reagudizaciones de la urticaria crónica). No obstante, pueden ser útiles en el tratamiento de las exacerbaciones (ciclos cortos de 3 a 7 días). El uso de corticosteroides a largo plazo debe evitarse siempre que sea posible, y si es inevitable, debemos utilizar la dosis más baja posible.

En casos de urticaria crónica grave refractaria al tratamiento habitual (antihistamínicos H1 de segunda generación hasta 4 veces las dosis habitual) se puede considerar el uso de agentes **inmunomoduladores o inmunosupresores**, tales como el omalizumab y la ciclosporina.

4.4. ¿Que pacientes debemos derivar a Alergología?.

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

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

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

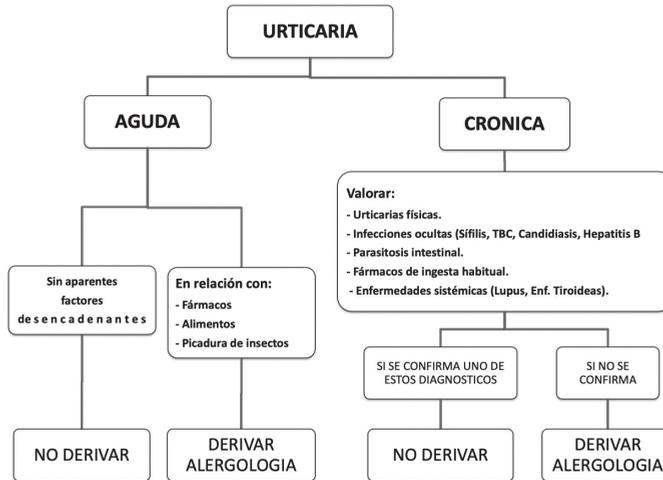


Figura 3. Protocolo de derivación a alergología de pacientes con Urticaria.
RECOMENDACIONES DE CONTINUIDAD ASISTENCIAL EN PATOLOGÍA ALERGOLOGICA. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía.

5. Angioedema

5.1. Clínica

El angioedema (AE) es una hinchazón localizada del tejido subcutáneo o submucoso que puede afectar a cualquier localización del cuerpo. Se clasifica fundamentalmente en dos tipos, según el mediador principal: histaminérgico y bradicinérgico.

En el AE bradicinérgico o mediado por bradisinina (BK) no hay cambio de coloración de la piel, aunque a veces va precedido por un eritema marginado. No hay quemazón, ni prurito, aunque sí puede haber parestesias. No se asocia a urticaria. Las lesiones suelen ser grandes y sin una clara demarcación y se resuelven en 2-5 días. No responde al tratamiento con dosis óptimas de antihistamínicos, corticoides y adrenalina.

El AE resultante de la liberación de histamina (histaminérgico) es generalmente eritematoso y pruriginoso, se asocia frecuentemente a urticaria y responde a dosis adecuadas de antihistamínicos y corticoides, precisando a veces tratamiento con adrenalina.

Para dilucidar la causa de angioedema es necesaria una historia clínica detallada, examen físico y pruebas de laboratorio adecuadas. A pesar de esto, muchos casos son idiopáticos.

5.2. Diagnóstico

El primer paso en el diagnóstico es intentar descartar una causa no alérgica: insuficiencia cardiaca, nefropatía, hepatopatía, hipotiroidismo, linfedema, infecciones de partes blandas, traumatismos, picaduras.

En general el protocolo del manejo del angioedema es el mismo que el de la urticaria, añadiendo algún estudio específico. Para el estudio del angioedema mediado por bradisinina, se cuantifican los niveles de C3, C4, C1q, niveles de C1-INH y actividad funcional del C1-INH. Cuando los valores del complemento son normales y existe alta sospecha de angioedema mediado por bradisinina, se debe repetir el estudio durante un episodio agudo. En algunas ocasiones se realiza un estudio genético para confirmar el diagnóstico.

5.3. Tratamiento.

El tratamiento inicial en AP es el mismo que el de la urticaria. Si se sospecha un angioedema hereditario, es necesario tratamiento hospitalario urgente (C1 inhibidor o acetato de icatibant). Como tratamiento profiláctico se suelen utilizar: antifibrinolíticos (ácido tranexámico) o andrógenos (estanozolol y danazol).

5.4. ¿Que pacientes debemos derivar a Alergología?.

Los pacientes con cuadro de angioedema deben derivarse a alergología, una vez se hayan descartado otros cuadros que pueden llegar a confundirse con este (Figura 4). No se recomienda derivar a la Sección de Alergia:

- Sin haber descartado previamente las causas no alérgicas descritas.
- Angioedema en paciente en tratamiento con IECA/ARA II o anticonceptivos sin una prueba de evitación de estos fármacos.

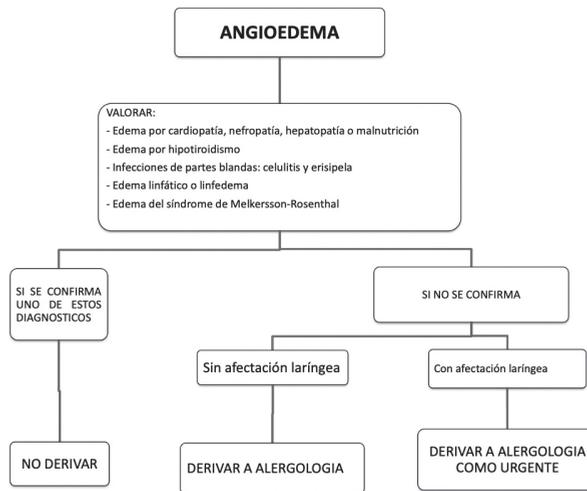


Figura 4. Protocolo de derivación a alergología de pacientes con Angioedema.
RECOMENDACIONES DE CONTINUIDAD ASISTECIAL EN PATOLOGIA ALERGOLOGICA. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía.

6. Reacciones alérgicas a alimentos

6.1. Clínica

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

6.2. Diagnóstico.

El diagnóstico de la alergia alimentaria se basa en:

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

Es importante recordar que una analítica con IgE específica positiva no confirma el diagnóstico de alergia a alimentos, pudiendo llevar a errores diagnósticos en sensibilizaciones subclínicas. Los “falsos positivos” pueden conllevar retiradas de alimentos, a cualquier edad, que representan un riesgo de sensibilizaciones.

6.3. Tratamiento

Para prevenir las reacciones por alergia a los alimentos es imprescindible la estricta eliminación del alimento implicado de la dieta.

La actitud inicial ante cualquier sospecha de alergia a alimentos incluye:

- El alimento debe ser retirado de la dieta hasta realización del estudio alérgico pertinente, que confirme o descarte.
- Se anotará en la historia alimento sospechoso, cantidad ingerida, tiempo entre ingesta y desarrollo de síntomas, similares síntomas en otras ocasiones, otros factores (ejercicio, alcohol) y tiempo desde que ocurrió la última reacción.
- Si la reacción alérgica es grave, se recomienda prescribir adrenalina precargada y enseñar al paciente la técnica de autoadministración, por si se repite un nuevo episodio.

La alergia a alimentos a menudo se “pierde” con el tiempo (85% de niños pequeños con alergia a leche de vaca la superan a los 3 años de vida). Consecuentemente los niveles de IgE específicas deben ser monitorizados para determinar cuándo se debe realizar la provocación con el alimento.

Dada las importantes dificultades y limitaciones que provoca la estricta evitación de los alérgenos alimentarios en el día a día, en los últimos años se están utilizando con buenos resultados, tratamientos activos para la alergia IgE mediada a determinados alimentos, como la inducción de tolerancia oral (ej. leche y huevo) o el tratamiento específico con inmunoterapia en el caso de alergia a frutas y vegetales por sensibilización a LTP, que modificará el curso de la enfermedad, aumentará la tolerancia al alimento (evitando reacciones con exposición a trazas), controlará los síntomas y mejorará la calidad de vida del paciente.

6.4. ¿Que pacientes debemos derivar a Alergología?

La figura 5, expone los criterios de derivación a alergología de pacientes con alergia alimentaria. No son criterios de derivación a alergología:

- Intolerancias digestivas por alimentos (intolerancia lactosa, fructosa u otros).
- Enfermedad Celiaca.
- La urticaria y/o angioedema crónico no suele estar producido por una alergia a alimentos.



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

7. Reacciones adversas a medicamentos

7.1. Clínica

Las reacciones adversas a fármacos se definen como una respuesta nociva y no intencionada a dosis normales de un medicamento.

Ante una reacción adversa a un fármaco es necesario valorar si se trata de un efecto secundario especificado en su ficha técnica o se trata de una posible reacción alérgica.

Sospecharemos que se trata de una reacción alérgica a medicamentos (5-10% de las reacciones adversas a fármacos), si se cumplen los siguientes criterios clínicos:

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

Clínicamente, las **reacciones inmediatas** ocurren en menos de 1 hora tras la toma del fármaco y se manifiestan como urticaria, angioedema, rinitis, broncospasmo o anafilaxia/shock anafiláctico. Las **reacciones no inmediatas** ocurren más de 1 hora e incluso días tras la toma del fármaco, y se manifiestan como urticaria, exantemas y menos frecuentemente como el Síndrome de Steven-Johnson o el Síndrome de Lyell.

7.2. Diagnóstico

La realización del estudio de alergia a medicamentos comienza con una historia clínica detallada. En ella el alergólogo suele recoger los siguientes datos:

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

Estas datos son importantes, porque nos ayudan a distinguir entre verdaderas reacciones alérgicas y otras que no lo son.

El estudio alergológico normalmente consiste en la realización de unas pruebas cutáneas en prick e intradermorreacción, o bien mediante pruebas de contacto. Además en algunos casos se realizan pruebas serológicas para medir anticuerpos específicos. Sin embargo en la mayoría de las ocasiones estas pruebas no son suficientes para conocer si existe o no alergia a ese medicamento. En esos casos es necesario realizar las pruebas de administración controlada que consisten en administrar dosis pequeñas del medicamento que se irán aumentando hasta alcanzar la dosis terapéutica recomendada. Se puede administrar el medicamento sospechoso para comprobar o descartar la alergia, o en otros casos se puede utilizar un medicamento alternativo. La decisión de utilizar, en la prueba de provocación, el medicamento sospechoso o uno alternativo dependerá del tipo de reacción presentada, del medicamento sospechoso y de otras enfermedades que pueda padecer el paciente. El medicamento se administra normalmente por vía oral, aunque también puede ser administrado por vía subcutánea, intravenosa o intramuscular.

Estas pruebas deberán realizarse siempre en un servicio de Alergología con personal médico y de enfermería experimentado. La duración del estudio suele

ser de varias horas y el paciente debe estar bajo constante supervisión para recibir tratamiento inmediato en caso de que se produzca una reacción alérgica.

7.3. Tratamiento

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

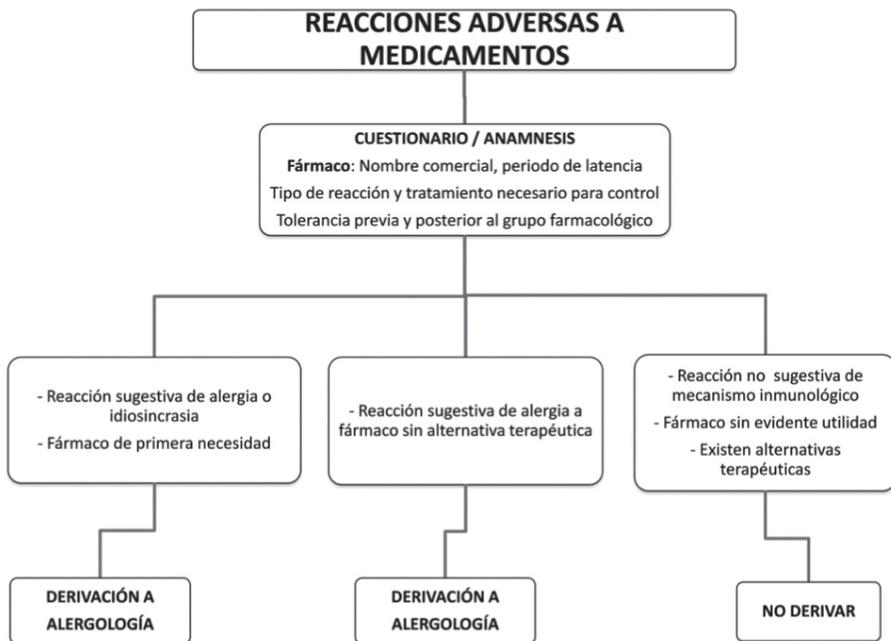


Figura 6. Protocolo de derivación a alergología de reacciones adversas a fármacos.
RECOMENDACIONES DE CONTINUIDAD ASISTECIAL EN PATOLOGÍA ALERGOLOGICA. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía.

7.4 ¿Que pacientes debemos derivar a Alergología?

Se recomienda derivar a Alergología las reacciones a fármacos sugestivas de alergia o idiosincrasia (Figura 6). No se recomienda derivar a la Sección de Alergia:

- Pacientes que no han tenido nunca reacciones a fármacos, en especial pacientes que van a someterse a una anestesia general, ya que las pruebas diagnósticas no tienen valor predictivo.
- Para descartar patología alérgica a medicamentos en caso de antecedentes familiares con alergia a determinados fármacos.
- Si la clínica existente está producida por sobredosis, interacción con otros fármacos o está encuadrada dentro de los efectos adversos del fármaco:
 - Síntomas gastrointestinales con antibióticos o AINEs.
 - Síncopes vasovagales por administraciones de anestésicos locales o fármacos parenterales.
 - Malestar general por opiáceos.
 - Extrapiramidalismo por metoclorpramida (antagonista 5-HT₃)
- Reacciones a fármacos sin evidente utilidad.
- Cuando existan alternativas terapéuticas.

8. Dermatitis atópica/Dermatitis de contacto.

8.1. Clínica

El eczema atópico es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica. Las lesiones pueden variar en su morfología según la fase, presentándose como un eczema agudo, subagudo o crónico, y en su distribución, dependiendo de la edad del paciente.

Existe un subtipo de eczema inducido por el contacto directo con agentes externos y que, según su patogenia, suele dividirse en dos grupos: los eczemas alérgicos de contacto (hipersensibilidad retardada tipo IV), y los eczemas por irritantes, en las que se produce una respuesta inflamatoria no inmunológica, estas son las más frecuentes (80%).

8.2. Diagnóstico

El diagnóstico del Eczema atópico y por irritantes es esencialmente clínico. El Eczema alérgico de Contacto requiere realizar pruebas epicutáneas para identificar el contactante responsable.

8.3. Tratamiento

Las bases para el tratamiento de la dermatitis atópica son: mejorar la barrera cutánea y evitar la sequedad, controlar el prurito, evitar la colonización microbiana e inhibir la respuesta inflamatoria, siendo los corticoides tópicos los fármacos de elección para el tratamiento de esta enfermedad. También podemos utilizar inhibidores de la calcineurina, antihistamínicos (**NUNCA TÓPICOS**), terapia antimicrobiana tópica o sistémica. Existen tratamientos adyuvantes: fototerapia, inmunomoduladores, etc.

El tratamiento del Eczema de contacto se basa en la evitación del desencadenante y tratamiento con corticoides tópicos de las áreas afectadas. Si se afecta más del 20% de la superficie corporal se requieren corticoides sistémicos.

8.4. ¿Que pacientes debemos derivar a Alergología?.

Se deben derivar a alergología solo los pacientes con dermatitis atópica que presenten además de la dermatitis clínica sugestiva de rinitis, asma o reacción a medicamentos y/o alimentos (Figura 7).

Dada la complejidad de la realización de un diagnóstico preciso de estas patologías, es recomendable que los pacientes sean evaluados inicialmente por Dermatología para poder realizar un diagnóstico diferencial cuando no hay clínica compatible con etiología alérgica. Ejemplos:

- Otros tipos de dermatitis como los eczemas irritativos, dermatitis seborreica, etc.
- Psoriasis.
- Sospecha de infecciones cutáneas como escabiosis, micosis, etc.

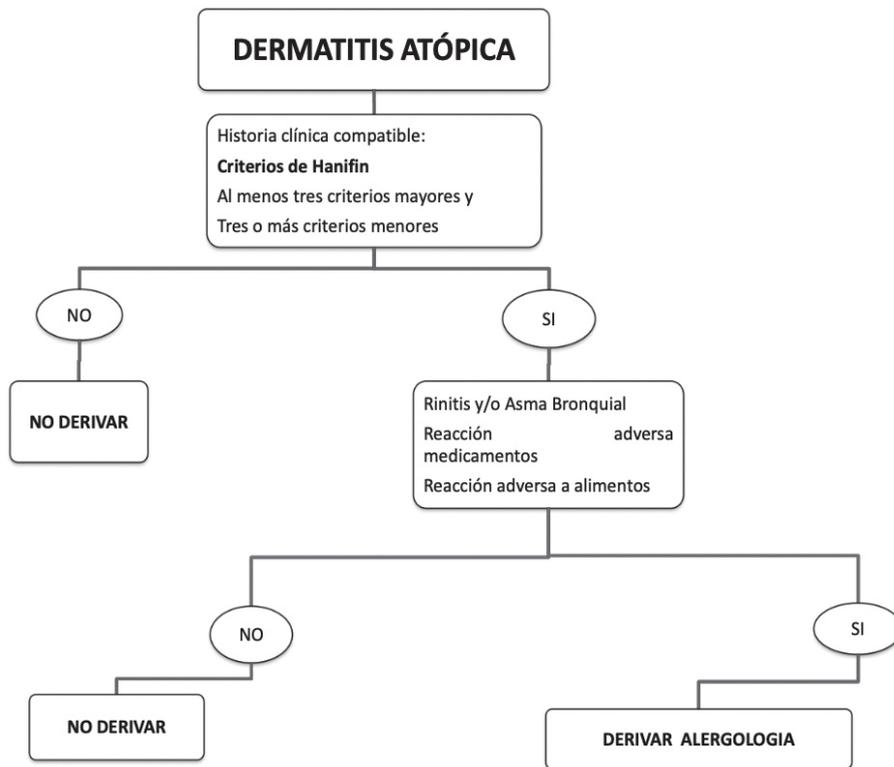


Figura 7. Protocolo de derivación a alergología en dermatitis atópica. RECOMENDACIONES DE CONTINUIDAD ASISTECIAL EN PATOLOGIA ALERGOLOGICA. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía.

9. Reacciones alérgicas a veneno de himenópteros (abejas y avispas)

9.1. Clínica

La alergia a veneno de himenópteros (abejas y avispas), puede desencadenar reacciones locales o sistémicas.

Las reacciones sistémicas pueden poner en riesgo la vida del paciente. Las reacciones locales grandes son induraciones con eritema mayores de 10 cm. y duración superior a 24 horas, pudiendo persistir hasta diez días; las reacciones sistémicas pueden variar desde urticaria-angioedema (grado I y II) hasta la anafilaxia y el shock anafiláctico (grado III y IV).

9.2. Diagnóstico

El diagnóstico de cualquier reacción alérgica por picadura de himenópteros se basa en la realización de una cuidadosa historia clínica (Fecha última picadura, tipo de insecto, intervalo de tiempo en producirse la reacción, síntomas, tratamiento recibido, ocupación, hábitat, antecedentes de RA previa por picadura de insectos) y la demostración de la existencia de un mecanismo inmunológico mediado por IgE mediante test cutáneos (prick e intradermorreacción) y/o determinación de IgE específica frente a veneno total y a diferentes componentes alergénicos (Api m1, Api m4, Api m10, Ves v1, ves v5, pol d1, etc.).

Sensibilización alérgica a venenos no es igual a enfermedad; hasta un 40% de la población adulta puede tener pruebas cutáneas o IgE positiva a algún veneno sin clínica asociada.

9.3. Tratamiento.

El tratamiento de las reacciones agudas es sintomático, en función de la clínica:

- Reacción local (urticaria-angioedema): aplicación de hielo, antihistamínicos, esteroides, tratamiento tópico...
- Reacción sistémica (anafilaxia, shock): administración inmediata de adrenalina intramuscular (0,3 a 0,5 mg en adultos y de 0,01 mg/Kg para niños). Siempre que haya existido una reacción sistémica deberá indicársele AUTINYECTOR de ADRENALINA (2 unidades)

La efectividad de la inmunoterapia con veneno de himenópteros ha quedado ampliamente demostrada en la literatura con un efecto claramente preventivo de nuevas reacciones para la mayoría de pacientes que reciben este tratamiento. Una historia clínica de reacciones sistémicas graves (síntomas respiratorios, y/o

cardiovasculares y una prueba diagnóstica positiva (prueba cutánea y/o IgE sérica específica) constituye una indicación absoluta para cualquier grupo de edad.

9.4. ¿Que pacientes debemos derivar a Alergología?.

La Figura 8, muestra el protocolo de derivación de los pacientes con alergia a picadura de himenópteros. No son criterios de derivación a Alergología:

- Picaduras de otros insectos como mosquitos.
- Reacción local leve.
- Lesiones sugerentes de prurigo.

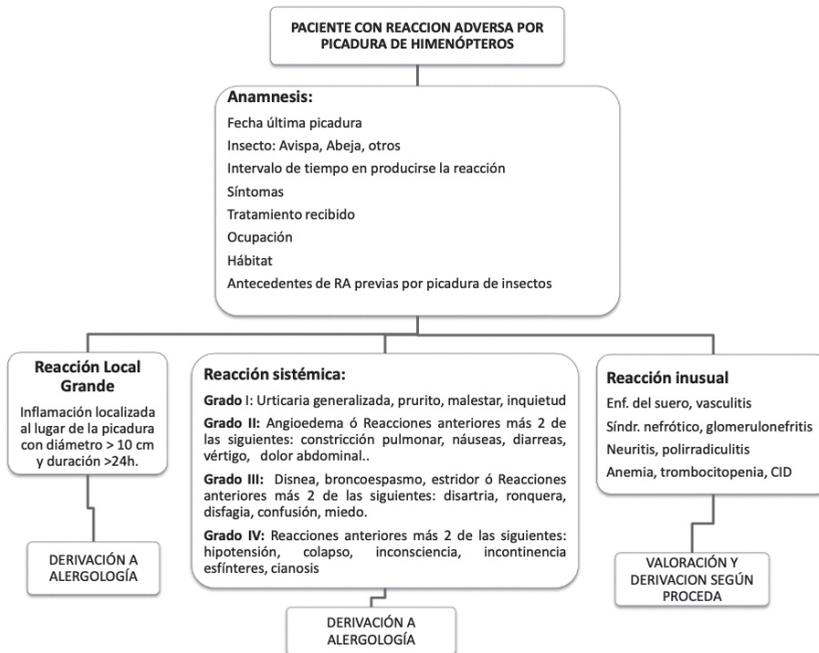


Figura 7. Protocolo de derivación a alergología en dermatitis atópica. RECOMENDACIONES DE CONTINUIDAD ASISTECIAL EN PATOLOGIA ALERGOLOGICA. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía.

10. Anafilaxia

10.1. Clínica

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

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

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

10.2. Diagnóstico

El diagnóstico etiológico del proceso, se basa en la historia clínica y en las exploraciones alergológicas (determinación de IgE específica frente al alérgeno potencialmente causante de la reacción, prick-test y/o intradermorreacción). Las pruebas cutáneas deben realizarse con precaución, debido al riesgo que existe de que éstas desencadenen la reacción anafiláctica. El significado de una prueba positiva depende de su correlación con la historia clínica. Hay que tener en cuenta, que el estudio alergológico puede ser negativo si ha transcurrido menos de un mes o más de un año del cuadro anafiláctico.

10.3. Tratamiento

El objetivo a largo plazo en aquellos pacientes que ya han sufrido un episodio de anafilaxia es evitar la aparición posterior de nuevos episodios.

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

10.4. ¿Que pacientes debemos derivar a Alergología?

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

11. Bibliografía recomendada

- 1) FLORIDO LÓPEZ, F. et al, «Recomendaciones de continuidad asistencial en patología alergológica», Sevilla, Servicio Andaluz de Salud, Consejería de Salud, Junta de Andalucía.
- 2) GEMA 4.3. (<https://www.gemasma.com>)
- 3) GARCIA POLO, C., et al. (2012), Proceso asistencial integrado, Sevilla, Consejería de salud.
- 4) BOUSQUET, J., et al. (2008), «Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen», *Allergy* 63, pp. 8-160.
- 5) POWELL, R.J, et al. (2007), «BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angioedema», *Clinical and Experimental Allergy* 37, pp. 631-650
- 6) ZUBERBIER, T., et al (2009), «EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria», *Allergy* 64, pp.1427-1443.
- 7) LEONART, R et al. (2007) «Dermatitis atópica», en Peláez A, Dávila IJ (eds.), *Tratado de Alergología*, Tomo II, Madrid , Ergon, pp.1073-1100.
- 8) HERNÁNDEZ, M.S., et al. (2007), «Alergia a Alimentos», en Miranda A (coord.), *Manual de Alergología*, Cap. 20, Málaga, pp. 440-457.
- 9) JAMES, J., et al. (2010), «Alergias Alimentarias», en Gramer L.C. (director) Patterson, *Enfermedades Alérgicas*, Séptima edición, Cap. 18, pp. 327-346.
- 10) BOBADILLA P, PRADOS M. (2008), «Manual de Alergia a medicamentos para profesionales sanitarios de atención primaria. 1ª edición», Badajoz, Aprosúa 3 artes gráficas-Laboratorios Menarini.

- 11) MULLER, U., MOSBECH, H. (1993) «Position paper. Immunotherapy with Hymenoptera venoms», *Allergy* 48 (Suppl 14), pp. 37-46.
- 12) CARDONA V. «Guía de actuación en anafilaxia: GALAXIA».

CAPÍTULO 6

INMUNOTERAPIA CON ALÉRGENOS: TÉCNICAS DE ADMINISTRACIÓN, PROTOCOLOS DE ACTUACIÓN, CONTROL REACCIONES ADVERSAS Y SEGUIMIENTO AMBULATORIO

MIGUEL ÁNGEL MUÑOZ MUÑOZ, LUIS PALACIOS COLOM
Y MANUEL ALCÁNTARA VILLAR

*FEA Dermatología Medico-Quirúrgica y Venereología.
Complejo Hospitalario de Jaén*

1. Introducción

La inmunoterapia específica (ITE) con alérgenos es el único tratamiento capaz de modificar y frenar el curso natural de la enfermedad alérgica. La ITE con alérgenos consiste en la administración de un extracto alergénico, frente al que el paciente está sensibilizado por vía subcutánea (SC) o sublingual (SL), con el fin de conseguir la tolerancia de dicho alérgeno mediante la inducción de cambios inmunológicos. De tal forma que, tras el contacto posterior con el alérgeno, no se produzca la sintomatología clínica que el paciente presentaba.

Su indicación en la alergia respiratoria se sustenta en demostrar una relación causal clara entre la exposición alergénica y la clínica, en evidenciar un mecanismo inmunológico determinado y, además, en que la evitación del alérgeno

no sea posible o completa. De forma general, serán candidatos a recibir ITE los pacientes con clínica respiratoria en caso de aeroalérgenos o de anafilaxia en caso de himenópteros, en los que se demuestre sensibilización (mecanismo IgE) a un alérgeno y éste sea relevante clínicamente, siendo responsable de los síntomas del paciente.

Numerosos estudios avalan la incuestionable eficacia de la inmunoterapia cuando está correctamente indicada. Esta eficacia viene determinada por factores como son: 1) la adecuada selección del paciente; 2) selección de un extracto de calidad; 3) administración adecuada.

Hoy en día con la literatura médica disponible resulta incuestionable la eficacia de la ITE específica en el alivio de los síntomas y el control de la enfermedad alérgica respiratoria. Los resultados de diversos estudios parecen adjudicarle también un papel preventivo en la evolución de estas enfermedades.

2. Tipos de extractos y pautas de tratamiento

Existen dos tipos de ITE según la vía por la que se administra: puede ser subcutánea (ITSC) o sublingual (ITSL).

2.1. Inmunoterapia subcutánea

2.1.1. Tipos de extractos subcutáneos (SC).

- a) Extractos acuosos.
 - Liofilizados: conservados en fenol y glicerinados.
- b) Extractos nativos: con adyuvantes de liberación gradual.
 - Hidróxido de aluminio.
 - Tirosina.
 - Sales de calcio (fosfato cálcico).
- c) Alergoïdes: polimerizados.
- d) Con adyuvantes estimulantes TH1.

2.1.2. Pautas de tratamiento

Dependiendo del tiempo que se tarda en llegar a la dosis de mantenimiento:

- **Convencionales (3-4 meses).** Inyecciones (SC) de dosis crecientes hasta alcanzar la dosis óptima de mantenimiento. Se administra en su inicio semanalmente y en general se alcanza la dosis máxima en 12 a 15 semanas. Se utiliza tanto en extractos acuosos como en nativos.
- **Rápidas o Rush (1-3 días).** Se administran varias dosis el primer día con intervalos de 30'. Así llegamos desde los primeros días a la dosis de mantenimiento. Esto es posible por el incremento de extractos modificados polimerizados, que disminuyen la alergenicidad, manteniendo la inmunogenicidad.
- **Agrupadas o Clúster (2-4 semanas).** Agrupar varias dosis en un mismo día con intervalos de 30' en sesiones semanales, hasta alcanzar la dosis de mantenimiento. Han sido estudiadas con buena tolerancia en los extractos nativos.

2.1.3. Tipos de mantenimiento (SC)

- Perenne: La ITE se administra una vez al mes durante todo el año, a lo largo de un periodo de 3 a 5 años.
- Prestacionales: La ITE se administra antes del periodo polínico una vez al mes, quincenal o semanalmente, en general entre 5 y 7 dosis, durante un periodo de 3 a 5 años.
- Pre-coestacionales: La ITE se administra preestacional y se continúa coincidiendo también con el periodo polínico, una vez al mes, quincenal o semanalmente, en general entre 5 y 7 dosis, durante 3 a 5 años.

2.1. Inmunoterapia sublingual

La ITSL consiste en la aplicación de comprimidos o gotas sublinguales.

2.2.1. Gotas sublinguales.

La dosis indicada por el alergólogo se debe aplicar debajo de la lengua, mantener durante 2 minutos y a continuación tragar o escupir, según pauta. Puede tomarse todos los días o solo algunos días de la semana, según pauta y composición.

Debe tomarse siempre a la misma hora, no debe mezclarse con comida y no debe ingerir líquidos o alimentos al menos en los 15 minutos posteriores.

No debe administrarse nueva dosis hasta pasadas 24 h., si existe fiebre y/o asma. Este tipo de inmunoterapia no debe administrarse si se tienen lesiones orales, como heridas, aftas, extracción dental. Se reanudará la ITSL al curar las lesiones según pauta.

Puede ser perenne, preestacional o coestacional.

Está disponible comercialmente para aeroalérgenos, látex y proteína transportadora de lípidos (LTP) de melocotón.

2.2.2. *Comprimidos o tabletas*

Administración:

- Colocar el liofilizado oral bajo la lengua.
- Dejar que se disuelva durante unos segundos.
- No tragar durante el primer minuto.
- Esperar cinco minutos antes de comer o beber.

El tratamiento de ITSL dura entre tres y cinco años como la IT subcutánea.

3. Técnica de administración inmunoterapia subcutánea.

Para una administración correcta se debe tener disponible todo el material necesario, tanto para la administración de las dosis de ITE como para el control y tratamiento de una eventual reacción adversa.

3.1. Medios para tratar reacciones adversas:

- Estetoscopio y esfigomanómetro.
- Torniquetes, jeringas y agujas de gran calibre (calibre 14).
- Equipo para la administración de oxígeno, ambú, etc.
- Equipo para la administración de fluidos intravenosos.
- Adrenalina acuosa 1/1.000.
- Antihistamínicos y corticoides por vías parenteral y oral.
- Broncodilatadores con cámaras de inhalación y nebulizadores.
- Vasopresores.

- Soporte informático, programas de gestión, registro y administración de inmunoterapia.

3.2. El paciente deberá ser evaluado antes de cada dosis. Esta evaluación incluirá información acerca de:

- Infecciones respiratorias presentes: si presenta asma, no administrar hasta su resolución.
- Enfermedades actuales: si presenta enfermedad infecciosa febril, esperar a que permanezca 24 horas sin fiebre.
- Vacunaciones recientes.
- Control del intervalo de tiempo tras la última inyección.
- Caducidad.
- Medicación tomada en los últimos tres días.
- Cambios recientes en la medicación, especialmente fármacos antialérgicos.
- Fármacos nuevos, especialmente β bloqueantes, inhibidores de la ECA y AINE
- Gravedad de los síntomas de alergia en los últimos 4-7 días.
- Historia de una reacción con la última inyección, incluyendo tipo y severidad, inflamación y eritema local, reacciones sistémicas, necesidad de ajuste de tratamiento habitual o asistencia urgente o no programada adicional.
- Gravedad de la dermatitis atópica.
- Embarazo.

3.3. Técnica de administración:

1. Administrar en el centro sanitario.
2. Lavarse las manos y ponerse guantes.
3. Comprobar la pertenencia al paciente de la vacuna y la fecha de caducidad.
4. Seleccionar el vial que corresponda y agitar suavemente el vial antes de administrar la dosis.
5. Confirmar que el vial y la dosis son correctos en el calendario vacunal del paciente.

6. Extraer la dosis mediante una jeringa desechable de 1 ml, con aguja subcutánea, purgando en el interior. (Figura 1)
7. Limpiar la zona con algodón y alcohol de 70°.
8. El punto de aplicación será la cara externa del brazo. A media distancia entre el codo y el hombro, cogiendo un pellizco para inyectar en la base, con la jeringuilla en un ángulo de 45° y el bisel hacia arriba. (Figura 2).
9. La inyección del extracto se realizará por vía subcutánea, utilizando una jeringuilla de 1ml. Inyectar muy lentamente, ya que cuanto más lentamente se realice, será menor la reacción local. Alternar el brazo derecho con el izquierdo.
10. Aspirar para asegurarse que la aguja no está en un vaso sanguíneo, si esto ocurre, sacar la aguja y repetir todo el proceso. Si el volumen es muy alto, más de 0,5 ml., repetir la aspiración.
11. Tras la inyección esperar 5" antes de retirar la aguja para evitar que salga parte de lo inyectado. Se presionará el punto de aplicación con un algodón, sin realizar masaje para que la vacuna se quede depositada. Evitar el rascado.
12. Nunca encapuchar de nuevo la aguja por riesgo de pinchazo accidental.
13. Tirar todo el material utilizado, respetando estrictamente las normas de desecho del material biológico.



Figura 1 y Figura 2.

14. Anotar la fecha de la dosis, cantidad administrada, vial y brazo donde se aplicó. Indicar la fecha de la próxima dosis.
15. El paciente deberá permanecer 30 min bajo control.

4. Control de reacciones adversas y actitud posterior

Aun siendo la ITE un procedimiento seguro, no está exento de reacciones adversas. Por lo tanto, es necesario tomar una actitud ante las mismas:

4.1. Reacciones sistémicas

Aunque existe un bajo riesgo de reacciones sistémicas (RS) graves con la inmunoterapia con alérgenos administrada por personal entrenado en su manejo (pueden aparecer reacciones que pueden ser leves, moderadas o, incluso, suponer compromiso vital).

El tratamiento de elección ante una reacción sistémica durante la inmunoterapia es la adrenalina intramuscular. Además, debe valorarse su administración ante un compromiso respiratorio que no responde a tratamiento con broncodilatadores o, incluso, en cuadros cutáneos generalizados con inyección conjuntival, intenso prurito generalizado resistente al tratamiento previo (antihistamínicos y corticoides). La dosis de adrenalina en adultos es de 0,5 mg y 0,01 mg/kg (0,1 ml por cada 10 kg de peso) en niños, sin sobrepasar los 0,5 ml. En ambos casos por vía intramuscular. Esta dosis podrá repetirse cada 15 minutos si no responde.

En reacciones leves o como complemento de la adrenalina se podrán emplear antihistamínicos por cualquier vía y corticoides que pueden ser útiles para prevenir una posterior reactivación.

Si el paciente presenta un broncoespasmo podrán añadirse broncodilatadores inhalados (salbutamol) o nebulizados, así como oxigenoterapia a flujo de 4 a 8 litros/minuto con mascarilla o catéter nasal y fluidoterapia según la gravedad.

Se mantendrá al paciente bajo observación de parámetros clínicos: auscultación respiratoria, cardíaca, medición del pico de flujo espiratorio, tensión arterial, saturación de O₂ para ver evolución y respuesta al tratamiento.

Las guías internacionales recomiendan explícitamente reducir la dosis en la visita siguiente a una reacción sistémica. La actitud a seguir no está consensuada, pero algunos autores recomiendan, en las reacciones inferiores a grado III, repetir la dosis que indujo la reacción, desdoblada en dos mitades separadas por 30 minutos, con buenos resultados. Otras guías recomiendan bajar uno o dos escalones el régimen terapéutico, como sucede con el posicionamiento de la EAACI 2006.

En la mayoría de estos pacientes, lo habitual es la tolerancia final del tratamiento sin incidencias o con mínimas reacciones locales. Antes de decidir la continuación del tratamiento, es necesario valorar qué factores han podido influir en la presentación de una reacción adversa: inestabilidad clínica del paciente, error diagnóstico, error terapéutico, cofactores, sensibilización a alérgenos que predisponen, per se, a peor tolerancia (alérgenos minoritarios a los que puede estar sensibilizado el paciente y que se podrían estar administrando de una forma incontrolada al no estar cuantificados).

La existencia de una RS no debería suponer la retirada absoluta de indicación de ITE para el paciente pues, además de revisar lo anterior, en el mercado existen productos modificados químicamente (polimerizados) que disminuyen la alergenicidad y suponen una alternativa en pacientes en los que han presentado una reacción con un extracto nativo.

4.2. Reacciones locales

De forma general, responden bien al tratamiento con frío local y un antihistamínico oral. En algunas ocasiones, en las que el paciente presenta reacciones locales muy extensas, que sobrepasan el codo, con dolor y que persisten a pesar del antihistamínico, podría ser necesaria la administración de corticoides orales, que se mantendrán según la intensidad y respuesta al tratamiento.

Una opción terapéutica puede ser premedicar con un antihistamínico oral y/o dividir dosis en ambos brazos.

Salvo rechazo del paciente, no suponen una contraindicación para seguir con su administración:

- Reacciones locales inmediatas (en los primeros 30 minutos):
 - Habón menor de 3 cm: Continuar con la pauta programada.

- Habón mayor de 3 cm: Consultar con el especialista.
- Reacción local tardía (al cabo de una ó más horas).
 - Reacción inferior a 5 cm: Continuar.
 - Superior a 5 cm: Consultar con el especialista. Tratamiento de la reacción local.

5. Actitud ante la interrupción de la administración de la IT

En algunas ocasiones, es preciso interrumpir de forma transitoria la inmunoterapia específica:

- Catarro de vías altas con fiebre. Esperar 24 horas sin fiebre.
- Con antibiótico se puede vacunar si el proceso infeccioso está en resolución.
- Crisis asmática. Esperar 24 horas sin broncodilatadores.
- Afección cutánea severa.
- Enfermedades graves intercurrentes.
- Agravamiento del proceso alérgico (inestable).
- Si ha recibido vacuna de virus vivos, esperar 10 días.
- Nódulos. Valorar la absorción y si persisten, remitir a la Unidad de Alergia.

La reanudación del tratamiento en cualquiera de los casos de interrupción transitoria mencionados anteriormente, así como la dosis de reinicio, se decidirán en función del tiempo durante el que haya sido interrumpida la inmunoterapia, del tipo de extracto, así como del lugar donde se administre, ya que la actitud será más conservadora cuando se trata de un Centro de Salud, atendiendo al siguiente esquema que se presenta a continuación:

- a) Retraso de hasta 8 semanas, repetir la última dosis tolerada.
- b) Más de 8 semanas, reducir 0,2 ml la dosis de mantenimiento, por cada 15 días de retraso.

Según el posicionamiento de la EAACI de 2006, las recomendaciones serían:

- a) Retraso mayor de 10 semanas: misma dosis
- b) Entre 10-12 semanas reducir un 20% la dosis
- c) De 12 a 16 semanas, reducir un 40% la dosis
- d) Más de 16 semanas, reiniciar el tratamiento.

En el caso de que la inmunoterapia se administre en una unidad inmunoterapia (UIT), la actitud puede ser menos conservadora en caso de retrasos de dosis, pudiendo administrarse el mantenimiento incluso tras 16 semanas de retraso, desdoblando en dos hemidosis separadas por 30 minutos.

En las pautas rush de ITE de extractos polimerizados, no es necesario rebajar la dosis, ya que se puede reiniciar con la dosis que se inició. Habitualmente 0,2 ml en un brazo, esperar 30' y 0,3 ml en el otro, para continuar mensualmente con 0,5 ml.

6. Inmunoterapia en el embarazo

En líneas generales, la IT puede mantenerse durante el embarazo si se había alcanzado la dosis de mantenimiento, era bien tolerada y resultaba eficaz. No debe iniciarse ni aumentar la dosis por el riesgo de reacciones sistémicas y efectos del tratamiento de estas (aborto espontáneo, parto prematuro o hipoxia fetal). En casos muy especiales el inicio de la ITE durante el embarazo podría ser considerado, por ejemplo, cuando la ITE estuviera indicada por una situación de riesgo vital, como la anafilaxia por venenos de himenópteros en alguien con una alta exposición.

7. Bibliografía

- 1) DURHAM S, LEUNG D. (2011). «One hundred years of allergen immunotherapy: Time to ring the changes», *J Allergy Clin Immunol* 127 pp:3-7.
- 2) BOUSQUET J, LOCKEY R.F, MALLING H.J. (1998). «World Health Organization. Position Paper: Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases», *Allergy* 44, pp. 2-42.
- 3) JUTEL M., AGACHE I., BONINI S., BURKS W., CALDERON M. et als. (2016) «International Consensus on Allergen Immunotherapy II:

- Mechanisms, standardization and pharmacoeconomics», *J Allergy Clin Immunol* 137, pp.358-68.
- 4) ABRAMSON M.J. (1995.) «Is allergen immunotherapy effective in asthma?-A meta-analysis of randomized controlled trial», *Am J Respir Crit Car Med* 151, pp. 969-74.
 - 5) ABRAMSON, M.J., PUY, R. M., WEINER, J. M. (2003). Allergen immunotherapy for asthma. The Cochrane Library.
 - 6) CALDERON, M. A., et als. (2012). «Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile», *Allergy*, 67(3), pp.302-311.
 - 7) VIDORRETA-MARTÍNEZ, M.J., GIMENO, P. (2016) «Manual de inmunoterapia».
 - 8) <https://www.seaic.org/profesionales/blogs/enfermeria-en-alergia/manual-de-inmunoterapia.html>
 - 9) Comité inmunoterapia SEAIC. «Cartilla de seguimiento de Inmunoterapia», <https://www.seaic.org/inicio/en-portada/cartilla-de-seguimiento-de-inmunoterapia.html>.

CAPÍTULO 7

DIAGNÓSTICO ALERGOLÓGICO: REALIZACIÓN E INTERPRETACIÓN DE PRUEBAS EN ALERGOLOGÍA

LUIS PALACIOS COLOM, MANUEL ALCÁNTARA VILLAR
Y MIGUEL ÁNGEL MUÑOZ MUÑOZ
*FEA Dermatología Medico-Quirúrgica y Venereología.
Complejo Hospitalario de Jaén*

1. Introducción

De forma práctica podríamos resumir que las enfermedades alérgicas se producen por una reacción exagerada de nuestro organismo frente a sustancias que nos rodean y que habitualmente son inocuas para el ser humano. Para que se produzca la reacción alérgica es necesario que, tras contactos previos con una sustancia a la que llamaremos alérgeno, se produzca lo que llamamos sensibilización. Una vez sensibilizados cuando nuestro organismo contacta con la sustancia en cuestión (alérgeno) se produce un ataque a la misma que es perjudicial. Esta reacción exagerada (hipersensibilidad) es lo que da lugar a las diferentes enfermedades alérgicas, cuya forma de presentación dependerá del tipo de sustancia (alérgeno), del tipo respuesta inmunológica (mecanismo de hipersensibilidad), de la intensidad de la sensibilización, y de la intensidad, duración y lugar del contacto con el alérgeno.

El diagnóstico de las enfermedades alérgicas se basa en una primera fase en una exhaustiva historia clínica en la que se detallan de forma minuciosa los signos y síntomas del paciente. En la historia clínica alergológica además deberemos

prestar especial atención a intentar identificar el alérgeno responsable y su relación temporal con los síntomas (momento del contacto con el paciente, intervalo entre el contacto y la aparición de los síntomas, secuencia y momento de aparición de estos...). La anamnesis en su conjunto nos debe proporcionar una sospecha tanto del alérgeno responsable como del mecanismo inmunológico subyacente (tipo de reacción de hipersensibilidad) de la reacción alérgica.

Mediante la realización de las pruebas de alergia pretendemos reproducir en mayor o menor medida esa reacción de hipersensibilidad en el paciente, demostrando de esa manera que una persona está sensibilizada a un determinado alérgeno. Es fundamental por lo tanto conocer los mecanismos de hipersensibilidad, y su clínica típica en cada caso, porque ello nos orientará a elegir la prueba de alergia idónea y a poder realizar una correcta interpretación de los resultados.

Al final de este capítulo se resumen los mecanismos de hipersensibilidad de forma práctica con el fin de ayudar al clínico a orientar de forma adecuada el diagnóstico mediante las pruebas de alergia.

2. Pruebas cutáneas

Una vez realizada una exhaustiva historia clínica intentaremos llegar al diagnóstico mediante la realización de las pruebas cutáneas. Con este tipo de pruebas pretendemos reproducir esa reacción de hipersensibilidad tipo I, ocasionalmente III (fenómeno Arthus) y IV, que sospechamos según la clínica, en la piel del paciente, y demostrar de esa manera que una persona está sensibilizada a una determinada sustancia. Se pueden subdividir en tres grandes grupos, pruebas intraepidérmicas (*prick*), pruebas intradérmicas o intradermorreacción y pruebas epicutáneas o de parche. Las pruebas intraepidérmicas como las intradermorreacciones se utilizan, fundamentalmente, para el estudio de reacciones inmediatas o del tipo I; las pruebas de parche son la única forma aceptada de demostrar una sensibilización tipo IV o retardada.

Para la realización de las pruebas cutáneas utilizaremos como norma general extractos alérgenos. Los extractos alérgenos son el resultado final de un proceso de fragmentación, dilución, filtración, purificación de proteínas, esterilización y

estandarización a partir de una materia prima que normalmente es la sustancia problema. Hay sustancias que no permiten confeccionar extractos de calidad, por ejemplo por problemas de conservación, o que por su complejidad (alimentos con muchos ingredientes) de forma práctica podemos hacer las pruebas cutáneas con la sustancia al natural. La ventaja de los extractos bien caracterizados y estandarizados son muchas: conservación, potencia biológica, reproductibilidad, control de transmisión de enfermedades infecciosas, sustancias difíciles de obtener, espacio, fecha de caducidad.

En el caso de los medicamentos es necesario conocer la concentración a la que es necesario realizar la dilución con la que haremos las pruebas cutáneas. Concentraciones mayores pueden resultar irritantes dando lugar a falsos positivos, y concentraciones menores disminuirían la sensibilidad.

Algunas enfermedades y la administración de algunos medicamentos pueden interferir en el resultado de las pruebas cutáneas, por esta razón es importante siempre añadir en las pruebas un extracto como control positivo (histamina) y un extracto como control negativo (suero fisiológico). En la *tabla 4* se detallan de forma general los fármacos que deben evitarse para la realización de pruebas cutáneas.

Medicamentos que pueden interferir con las pruebas cutáneas (Prick e ID) y tiempo que deben evitarse para su realización.	
Medicamento	Suprimir durante
Antihistamínicos	
• Astemizol	1-2 meses
• Cetiricina, hidroxicina, terfenadina, fexofenadina, azelastina, ciproheptadina, ebastina, mequitazina, mizolastina, loratadina, bilastina	1-10 días
Cromoglicato, nedocromil, montelukast	No interfieren
B-adrenérgicos, antiH2, teofilina	6-72h
Antidepresivos	
• Doxepina, imipraminas, fenotiazinas	>10 días
Corticoide tópico	2-3 semanas
Corticoide sistémico	
• Hasta dosis equivalentes a 30 mg prednisona/día durante 7 días o dosis bajas (<10 mg/día)	No es necesario suspender
Otros	
• Ketotifeno	>7 días

Tabla 1: Medicamentos que pueden interferir con las pruebas cutáneas.

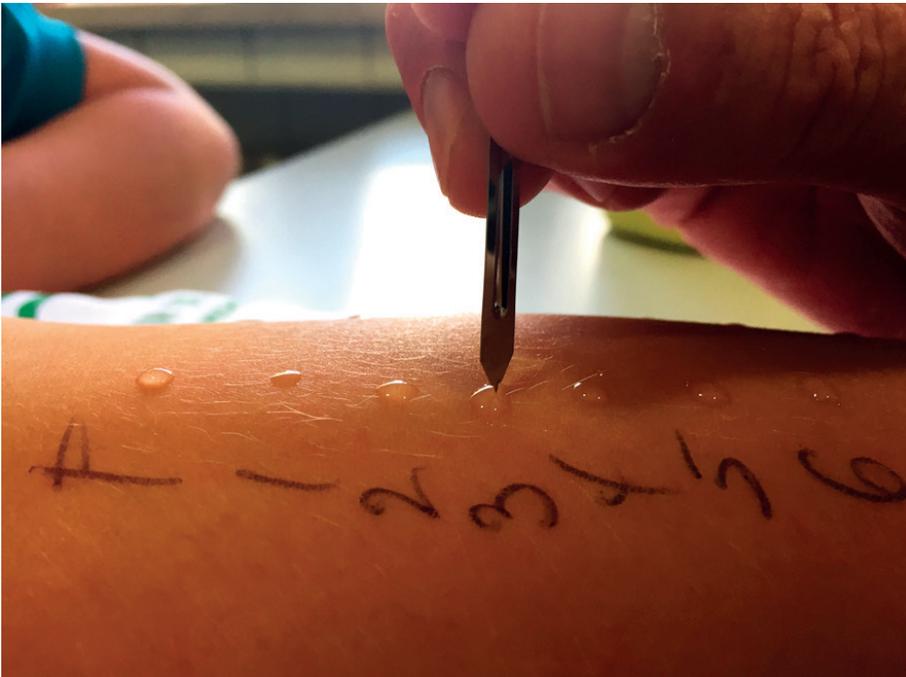
2.1. Intraepidérmicas o Prick test

Son las pruebas mas extendidas, habituales, seguras, sencillas y rápidas. Los Prick test se utilizan para el diagnostico de las enfermedades alérgicas de tipo inmediato, es decir las mediadas por IgE.

La metodología consiste en depositar una gota del extracto del alérgeno la cara anterior del antebrazo (o en una zona de piel sana), y se hace una ligera punción con una lanceta a través de la gota del extracto y la capa más externa de la piel (epidermis). Con esta punción el extracto penetra y contacta directamente con las células responsables de las reacciones alérgicas, los mastocitos. Si el paciente está sensibilizado, los mastocitos reaccionan, liberando unas sustancias que producen inflamación, lo que se traduce en la aparición de una roncha o habón, rodeada de un eritema (piel roja). Esta respuesta se inicia en pocos minutos, y es máxima a los 15 o 20 minutos, para ir cediendo a lo largo de las horas.



Una variante del prick test cuando estos se realizan con la sustancia natural se denomina Prick prick. Generalmente los Prick prick se realizan con alimentos por no disponer de extractos de calidad, además tienen una sensibilidad mayor que la que efectuamos con el extracto alergénico y tienen mayor concordancia con las pruebas de provocación a alimentos.



2.2. Prueba intradérmica o intradermorreacción.

De forma general con las pruebas de prick es suficiente para detectar la mayoría de los casos de hipersensibilidad inmediata mediada por IgE. No obstante, para alérgenos como fármacos, veneno de himenópteros (abeja y avispa), o en personas

con una sensibilización débil, es necesario la realización de pruebas con mayor sensibilidad. En estos casos, se recomienda hacer pruebas intradérmicas. Para su realización se inyecta el extracto (a una concentración determinada dependiente de cada extracto) en la dermis del paciente dejando un depósito intermedio. Se procede a la lectura de forma similar a como se hace en el *prick* (a los 15-20 minutos).

La intradermorreacción sirve también para investigar la hipersensibilidad de tipo tardío (IV), si bien para este caso habrá que hacer una nueva lectura a las 24, 48 e incluso 96 horas. La prueba intradérmica tiene mayor complejidad, mayor coste y laboriosidad, por todas estas razones tiene mas riesgo de falsos positivos y al poner mas cantidad de alérgeno en contacto con el paciente tiene un mayor riesgo de provocar reacciones alérgicas generalizadas en personas muy sensibles.

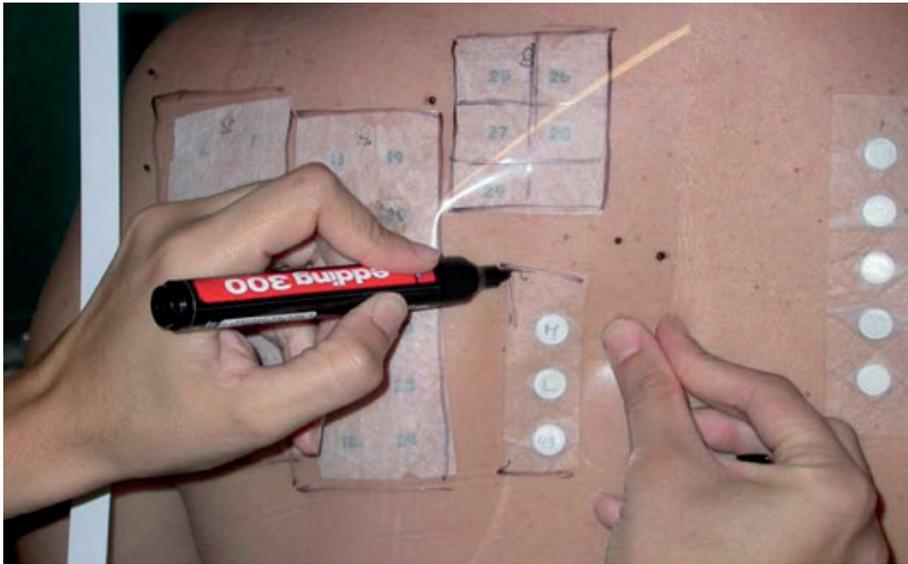


2.3. Prueba epicutánea o prueba de parche

Es la prueba de elección en el caso de ciertas enfermedades alérgicas de la piel, como la dermatitis alérgica de contacto o ciertas reacciones a fármacos como el exantema fijo medicamentoso.

Las pruebas de parche consisten en poner en contacto la sustancia sospechosa con una zona de piel sana y ocluir durante un periodo de tiempo, habitualmente

48h, con el fin de reproducir un mecanismo de hipersensibilidad celular tipo IV. La lectura se efectúa a partir de estas 48h tras la retirada del parche, es necesario además realizar lecturas más tardías a las 72 y 96 horas. Los alérgenos que se prueban no deben ser irritantes y deben presentarse en la concentración y el vehículo adecuado para que tenga un buen contacto con la piel. Existen baterías estándar, ya preparadas, fáciles de conservar y de aplicar en el paciente que contienen los diferentes contactantes más habituales. Existen también ya confeccionadas baterías más específicas como metales o cosméticos. Con los adecuados controles sanos también se pueden confeccionar parches de forma “casera” con otros contactantes y con medicamentos, si estos parecen relevantes según historia clínica y no están contenidos en las baterías ya confeccionadas.



Se considera un resultado positivo si aparece una lesión palpable, eritematosa, papulosa, vesiculosa, que tiende a sobrepasar los límites del parche, persiste varios días y se acompaña de prurito en la zona. Los resultados de las pruebas

epicutáneas son solo rentables en pacientes con una clara sospecha de dermatitis alérgica de contacto y solo si se utilizan sustancias relevantes en relación con el problema descrito. Como en el resto de pruebas cutáneas en alergología para una correcta interpretación de los resultados es fundamental su correlación con la historia clínica y la experiencia del profesional que indica, realiza e interpreta la prueba.

¿Qué significan unas pruebas cutáneas positivas?

Las pruebas cutáneas son un método diagnóstico muy sensible y también con una especificidad elevada. Aunque pueden parecer sencillas en general las pruebas cutáneas requieren de personal entrenado para su realización, de extractos de calidad, y de una experiencia para su indicación e interpretación.

Una prueba cutánea por si sola no es diagnóstica de ninguna enfermedad, tan solo indica sensibilización que habrá que poner en relación con una historia clínica concluyente. Las pruebas cutáneas tampoco son predictivas de la aparición de enfermedad, por lo que no se deben utilizar con tal fin, no se deben tomar decisiones basándose solo en las pruebas cutáneas sin una historia clínica que nos apoye. Algunos estudio resaltan que con los prick test y las pruebas de parche hasta un 10% de los pacientes presenta pruebas positivas, es decir sensibilización, asintomáticas o sin relevancia clínica. Fenómenos como la reactividad cruzada también pueden dar lugar a resultados falsos positivos en las pruebas cutáneas.

Cuando existe discordancia entre el resultado de las pruebas cutáneas y la historia clínica tendremos que confirmar o descartar los resultados con los test de exposición, si no están contraindicados, que son la prueba definitiva de referencia para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas.

3. Inmunoglobulina E (IgE)

La inmunoglobulina E es el tipo de anticuerpo implicado clásicamente en los procesos alérgicos, especialmente en los procesos de hipersensibilidad inmediata tipo I, y en la respuesta inmune a diferentes patógenos como parásitos.

3.1. Inmunoglobulina IgE total

Sus niveles suelen estar elevados en pacientes alérgicos pero también en personas con otras patologías como son infecciones por parásitos, inmunodeficiencias, enfermedades reumatológicas, neoplasias (especialmente hematológicas).

Aunque los niveles elevados de IgE sérica total se asocian con más frecuencia a enfermedades atópicas, de forma global los estudios muestran que la determinación de IgE sérica total tiene un valor limitado como método de cribado para las enfermedades alérgicas. Aparte de algunas enfermedades ya comentadas, la edad, la atopia, el sexo, el hábito tabáquico, el consumo de alcohol, la raza, la genética y el estado inmunológico pueden afectar a los niveles de IgE total mostrando niveles elevados. En la *tabla 5* se muestran ejemplos de enfermedades que cursan con IgE total elevada. Además los niveles elevados de IgE no siempre indica patología por lo tanto pueden existir niveles elevados en personas sanas.

Enfermedades que cursan con IgE total elevada
<p>Enfermedades de prevalencia alta</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad atópica • Infecciones parasitarias • Cirrosis hepática • Mononucleosis
<p>Enfermedades de prevalencia baja</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aspergilosis broncopulmonar alérgica • Infecciones: candidiasis sistémica, lepra, coccidiomicosis, SIDA • Enfermedades cutáneas: penfigoide ampoloso, dermatitis acral, eritema nodoso • Neoplasias: mieloma IgE, enfermedad de Hodgkin • Trasplante de médula ósea • Inmunodeficiencias: síndrome hiperIgE, síndrome de DiGeorge, Wiskott-Aldrich, síndrome de Omenn, deficiencia selectiva de IgA • Otras: enteropatía por gluten, hemosiderosis pulmonar primaria, nefritis intersticial medicamentosa, enfermedad de Kawasaki, granulomatosis de Wegener, poliarteritis nodosa, fibrosis quística, síndrome de Guillain-Barré

Tabla 2: Enfermedades que cursan con IgE total elevada.

3.2. Determinación de IgE específica

La determinación de la IgE específica nos permite detectar la presencia de anticuerpos de tipo IgE frente a un alérgeno determinado, ya sea frente al alérgeno completo o a fracciones proteicas del mismo. La elevación de la IgE frente a un determinado alérgeno sólo nos indica sensibilización a dicho alérgeno sin indicar de una forma definitiva alergia a dicha sustancia.

De forma general y en el laboratorio se considera como referencia en la IgE específica los valores elevados por encima de 0,35 kU/l. Sin embargo, los niveles de IgE que se asocian a síntomas dependen de cada alérgeno, por lo que este punto de corte puede ser diferente para cada alérgeno. En general, los niveles de IgE específica para alérgenos inhalados, como por ejemplo el polen o los ácaros del polvo, son superiores a los de los alérgenos alimentarios. Algunos autores han intentado establecer diferentes puntos de corte con el propósito de asociar dichos valores con la probabilidad de sufrir reacciones en pacientes sensibilizados a alimentos, especialmente en el caso de fracciones proteicas de leche, huevo o frutos secos.

Como comentábamos en el apartado de las pruebas cutáneas hay que poner siempre en contexto los valores de IgE específica obtenidos y en el caso de discordancia entre la clínica y los datos del laboratorio es necesario un test de provocación para confirmar o descartar el diagnóstico definitivo. El ejemplo más clásico, y por desgracia bastante común, es obtener valores elevados a alérgenos alimentarios en pacientes con dermatitis atópica y en base a ello establecer dietas de exclusión con este único dato sin relacionarlos con una historia clínica concluyente de reacciones o un test de provocación positivo.

En alergia a medicamentos el uso de la IgE específica se limita a muy pocos alérgenos, principalmente antibióticos betalactámicos, por lo que su uso, por el contrario de lo que se cree ampliamente, en el diagnóstico de alergia a fármacos de forma general no es posible. Además la existencia de un valor negativo de IgE específica a un determinado medicamento no excluye la posibilidad de estar sensibilizado por lo que en la mayoría de los casos, si las pruebas cutáneas son también negativas y si no está contraindicado, es necesaria la prueba de provocación para llegar a un diagnóstico definitivo.

La determinación de IgE específica frente a alérgenos completos tampoco nos permite diferenciar fenómenos de reactividad cruzada, es decir, distinguir

entre múltiples positivos ocasionados por fijación de anticuerpos a componentes proteicos o partes de estos.

3.3. Diagnóstico molecular

Con el propósito de detectar la positividad frente a determinados componentes de un alérgeno desde hace unos años se emplea en la práctica clínica habitual el diagnóstico molecular, llamado también diagnóstico por componentes. El diagnóstico por componentes permite distinguir fenómenos de reactividad cruzada, asociar fracciones proteicas o sus valores a mayor o menor probabilidad de reacción y establecer perfiles clínicos según patrones de sensibilización. Estos avances en la precisión del diagnóstico en los pacientes alérgicos lleva consigo cambios en las recomendaciones tanto dietéticas como terapéuticas.

En alergia alimentaria múltiple permite en algunos casos poder ofrecer alimentos que serán bien tolerados en pacientes en los que clásicamente las dietas de exclusión eran demasiado extensas. En alergia a pólenes los cambios en el diagnóstico gracias a la determinación de componentes permite indicar inmunoterapia de una forma más específica e individualizada a cada paciente lo que proporcionará una inmunoterapia más eficaz y más segura.

En los últimos años de forma progresiva se han incorporado y se siguen incorporando cada vez mas componentes a la batería diagnóstica disponible en nuestro día a día, esto ocasiona cambios continuos en la forma de individualizar el tratamiento y las recomendaciones terapéuticas en los pacientes alérgicos.

4. Diagnóstico bioquímico de la anafilaxia.

Según las ultimas guías para el manejo de la anafilaxia el diagnóstico correcto se basa en una alta sospecha clínica definida por unos criterios clínicos. En general debe sospecharse anafilaxia cuando aparece de manera aguda (en minutos o pocas horas) un síndrome rápidamente progresivo que afecta a la piel o las mucosas, o a ambas, y que se acompaña de compromiso respiratorio o circulatorio. No existen signos o síntomas patognomónicas de anafilaxia, lo que dificulta su

diagnostico, lo que si es típico es que exista una rápida progresión de los síntomas y su gravedad.

Aunque cuando los síntomas cutáneos están presentes la sospecha clínica de anafilaxia es relativamente sencilla, en ocasiones en las que estos síntomas no existen o son leves, o se produce tan solo el shock cardiovascular o respiratorio, no es tan sencillo llegar al diagnóstico de anafilaxia. La lista de enfermedades de diagnóstico diferencial en estos casos es realmente amplia.

Conviene, por tanto, conocer que la determinación de las concentraciones plasmáticas de histamina y de triptasa total pueden apoyar el diagnóstico de anafilaxia en casos en los que el diagnóstico clínico es dudoso. Hay que dejar claro que en casos como la anafilaxia por alimentos, en anafilaxias donde no existe hipotensión y en anafilaxias en niños estos valores pueden permanecer no aumentados a pesar de estar ante una verdadera anafilaxia.

La histamina en sangre se eleva alcanzando un pico a los 10-15 minutos, coincidiendo con el inicio de los síntomas, que descenderá alrededor de los 60 debido a un rápido metabolismo. Esta velocidad en su degradación condicionara que, aunque útil, no sea la mejor prueba de laboratorio de anafilaxia para apoyarnos, generalmente cuando procedemos a su determinación sus valores ya se han normalizado.

La medición de la triptasa sérica es la prueba más útil para el diagnóstico de anafilaxia. Debería de solicitarse de forma rutinaria siempre ante la sospecha de anafilaxia independientemente de la causa. Su determinación se realiza de forma similar a la de una curva de enzimas cardiacas en el síndrome coronario agudo. Deben extraerse muestras entre los 15 minutos y las primeras 3 horas después del inicio de los síntomas. Para mejorar la sensibilidad y especificidad se aconseja extraer tres muestras: la primera tras la instauración del tratamiento, la segunda a aproximadamente a las 2 horas y una tercera alrededor de las 24 horas con el fin de establecer unos valores basales del paciente (Los valores se normalizan entre las 6 y 9 horas). Aunque en la mayoría de centros se considera 11,4 ng/ml el punto de corte para considerar la triptasa basal elevada, una elevación por encima de dos veces el basal del paciente es lo que realmente se ha considerado es indicativo de anafilaxia. Los lactantes pueden tener valores altos sin ser patológicos y en medicina legal su medición esta indicada para estudios post mortem.

La muestra se recoge en un tubo vacío o con anticoagulante como el que utilizamos para la bioquímica general, mientras se procesa puede guardarse en un frigorífico de los habituales en los servicios de urgencias y observación. La extracción de muestras nunca ha de retrasar la instauración del tratamiento.

Por último mencionar que se han descrito otros marcadores bioquímicos como son el leucotrieno E₄ en orina (ya disponible), y en el futuro la beta-triptasa madura, la carboxipeptidasa A₃ del mastocito, las quimasas y el factor de activador de plaquetas o una combinación de varias que pueden ser de utilidad para el diagnóstico de anafilaxia.

5. Las reacciones de Hipersensibilidad.

El término hipersensibilidad hace referencia a aquellas reacciones del sistema inmunitario en la que la respuesta al alérgeno ocasiona, además, daños a los tejidos propios. Según Patrick Gell y Robin Coombs (1963) se distinguen 4 tipos de reacciones de hipersensibilidad según estén mediadas por anticuerpos (I, II, III) o mediadas por células (IV). Aunque desde que se estableció esta clasificación se ha profundizado en la comprensión en la patogenia de estas reacciones, la clasificación inicial de Gell y Coombs sigue siendo la más útil para el manejo clínico de las reacciones de hipersensibilidad. Cabe resaltar que las reacciones de tipo II y III son reacciones que ocurren en todos los individuos sanos, mientras que las reacciones de tipo I a alérgenos precisan de una predisposición previa (atopia). *Tabla 3.*

5.1. Hipersensibilidad tipo I

También conocida como hipersensibilidad inmediata. En este tipo de reacción, tras un primer contacto previo con alérgeno, el paciente susceptible, creará una respuesta específica frente a dicho alérgeno con anticuerpos de tipo IgE que se mostrará con diferente intensidad en los sucesivos contactos. Cuando se produce el contacto con el alérgeno con el que previamente se está sensibilizado se activan los mastocitos y basófilos liberando mediadores que producirán las manifestaciones clínicas de la reacción.

Tipos de reacciones de hipersensibilidad		
Tipo	Mecanismo Inmunitario	Enfermedades tipo
I Anafilaxia	IgE Liberación de aminas vasoactivas y otros mediadores de basófilos y mastocitos	Anafilaxia Asma bronquial
II Citotóxico	IgG o IgM Se unen a Ag de células diana con fagocitosis de la célula o activación del complemento	Anemia hemolítica autoinmune Eritroblastosis fetal Enfermedad de Goodpasture
III Inmunocomplejos	Activación de complejos Ag-Ac, liberación de enzimas lisosomales	Reacción de Artus Enfermedad del suero Lupus eritematoso sistémico Glomerulonefritis aguda
IV Celular tardía	Linfocitos T sensibilizados y formación de granulomas	Dermatitis por contacto Rechazo de trasplantes

Tabla 3: Tipos de reacciones de Hipersensibilidad.

La reacción mediada por IgE se caracteriza por manifestarse de forma inmediata, a los pocos minutos o al menos en la primera hora, y se produce por la vasodilatación y el edema resultado de la activación y liberación de mediadores por parte de mastocitos y basófilos.

Estos mediadores además de vasodilatación con aumento de la permeabilidad vascular, producen contracción del músculo liso, agregación de plaquetas, infiltrado inflamatorio de eosinófilos, aumento de la secreción de moco y estímulo de los nervios a nivel sensitivos. Estas acciones, clínicamente, se manifiestan según el órgano en el que actúen. En la piel producen eritema, lesiones habonosas, angioedema y prurito; en los bronquios broncoespasmo y aumento de la secreción de moco; en la nariz y los ojos rinoconjuntivitis; diarrea y vómitos en el tracto digestivo. La afectación sistémica o anafilaxia se produce cuando los mediadores actúan de forma generalizada afectando a más de 2 órganos.

Posteriormente se produce un infiltrado inflamatorio con presencia de eosinófilos que pueden provocar una fase tardía (2-8 h) resultado de la liberación de otro tipo de mediadores que se describen en la tabla 4.

Mediadores mastocitarios
Primarios
<ul style="list-style-type: none"> • Histamina • Proteoglicanos (heparina, condroitín sulfato) • Proteasas (triptasa, quimasa)
Secundarios
<ul style="list-style-type: none"> • Naturaleza lipídica <ul style="list-style-type: none"> • Derivados del ácido araquidónico • Leucotrienos (LTB4, LTC4, LTE4) • Prostaglandinas (PGD2) • Derivados de la fosfatidilcolina • PAF • Naturaleza protéica <ul style="list-style-type: none"> • Citocinas (IL-1, IL-3, IL-4, IL-6, TNF-alfa, GM-CSF)

Tabla 4: Mediadores mastocitarios en la hipersensibilidad tipo I.

5.2. Hipersensibilidad tipo II

La reacción de hipersensibilidad tipo II es una de las reacciones que no necesita de susceptibilidad individual (atopia). En este tipo se producen anticuerpos de tipo IgG o IgM anticuerpos dirigidos contra antígenos intrínsecos o extrínsecos que se encuentran sobre la superficie celular o en otros componentes tisulares. En ambos casos la reacción de hipersensibilidad se debe a la unión de los anticuerpos a los antígenos de la superficie celular.

En las algunas clasificaciones de Gell y Coombs modificadas este mecanismo se divide en dos subtipos (IIa y IIb). Ejemplos de patologías de hipersensibilidad tipo IIa son muchas enfermedades autoinmunitarias como el síndrome de Goodpasture, la eritroblastosis fetal, las reacciones transfusionales, la anemia hemolítica autoinmunitaria, la púrpura trombopénica autoinmunitaria y algunas dermatitis ampollasas. Del tipo IIb son ejemplos la enfermedad de Graves y la miastenia gravis.

5.3. Hipersensibilidad tipo III

El mecanismo inmunológico subyacente es el depósito de inmunocomplejos. El inmunocomplejo se forma cuando reacciona el antígeno y el anticuerpo, estos de forma habitual son destruidos por sistema mononuclear fagocítico. Si se producen de forma excesiva o falla alguno de los mecanismos de eliminación, los inmunocomplejos se depositan en los tejidos. En una segunda fase la activación del complemento y mecanismos efectores celulares termina completando la reacción de hipersensibilidad tipo III.

Existen 2 variedades clínicas:

- Fenómeno de Arthus: se produce un depósito de inmunocomplejos de forma local de forma rápida. Un ejemplo de este tipo sería la alveolitis alérgica extrínseca.
- Enfermedad del suero: se produce un depósito de inmunocomplejos a distancia, de evolución más progresiva (de horas a días), con predominio en vasos, glomérulo renal y membrana sinovial de las articulaciones. Dependiendo de donde se efectúe el depósito dará lugar a diferentes manifestaciones clínicas. Tienen este mecanismo el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide y algunas vasculitis.

5.4. Hipersensibilidad tipo IV

Este tipo de hipersensibilidad tarda en desarrollarse más de 12 horas tras la exposición al antígeno, por ello se conoce como hipersensibilidad retardada. En ellas están implicados mecanismos de inmunidad celular, principalmente los linfocitos T.

En una primera fase, de una o dos semanas de duración, se produce la sensibilización al antígeno. Intervienen los linfocitos CD4+ de tipo TH1 que reconocen al antígeno unido a moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad.

En un segundo contacto se produce la reacción, alcanzando su máxima clínica generalmente entre las 48 y 72 horas. En esta fase intervienen sobre todo linfocitos Th1 y monocitos, pero también son importantes los neutrófilos y en ocasiones los linfocitos Th2, linfocitos CD8+ y eosinófilos, así como numerosas citocinas.

Las reacciones del tipo IV se clasifican en cuatro subtipos intentando dar respuesta a diferentes patrones clínicos sobre todo en relación a las reacciones por fármacos. Se exponen en la tabla 5.

Tipos de reacciones de hipersensibilidad tipo IV		
<i>Síntomas clínicos</i>		
Tipo IVa	Linfocitos Th1 y macrófagos	Test de tuberculina, dermatitis de contacto.
Tipo IVb	Linfocitos Th2 y eosinófilos	Asma persistente con eosinofilia, exantema maculopapular.
Tipo IVc	Linfocitos T CD8+	Síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica. Rechazo de trasplantes de órganos.
Tipo IVd	Linfocitos CD4+, CD8+ y neutrófilos	AGEP (Acuted Generalized Exanthematic Pustule), enfermedad de Behçet.

Tabla 5: Tipos de reacciones de Hipersensibilidad tipo IV.

6. Bibliografía

- 1) BARBER HERNANDEZ D., ESCRIBESE ALONSO M.M., SANZ LARRUGA M.L. (2015), «Aspectos básicos de la inmunología en relación con las enfermedades alérgicas», en Dávila I.J., Jauregui I., Olaguibel J.M., Zubeldia J.M. (eds.), Tratado de Alergología (2ª edición), Tomo I, Madrid, Ergon, pp. 47-58.
- 2) LONGO M.N., LOPEZ HOYOS M. (2015), «Las reacciones de hipersensibilidad. El complemento», en Dávila I.J., Jauregui I., Olaguibel J.M., Zubeldia J.M. (eds.), Tratado de Alergología (2ª edición), Tomo I, Madrid, Ergon, pp. 59-69.
- 3) GARCIA ROBAINA J.C., RODRIGUEZ PLATA E., HERNANDEZ SANTANA G., DIAZ PERERA E. (2015), «Técnicas diagnósticas *in vivo*», en Dávila I.J., Jauregui I., Olaguibel J.M., Zubeldia J.M. (eds.), Tratado de Alergología (2ª edición), Tomo I, Madrid, Ergon, pp. 153-163.
- 4) ROMO GARCIA M.J., SERRANO ALTIMIRAS M. P. (2012), «Diagnóstico “in vivo” de las enfermedades alérgicas. Pruebas intraepidérmicas

- o prick- test. Y prick by prick», Comité de Enfermería de la SEAIC, protocolos SEAIC, pp 1-17.
- 5) GUERRERO GARCIA M. A. (2012), «Test “in vivo” para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas. Pruebas intracutáneas o de Intradermorreacción», Comité de Enfermería de la SEAIC, protocolos SEAIC, pp 1-14.
 - 6) GUILLÉN BISCARRI M.M. (2012), « Test “in vivo” para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas. Pruebas epicutáneas o Patch test », Comité de Enfermería de la SEAIC, protocolos SEAIC, pp 1-14.
 - 7) PARRA ARROMDO A. (2012), «Las pruebas en la piel», en Zubeldia J.M., Baeza M.L., Jauregui I., Senent C.J., Libro de de las enfermedades alérgicas de la fundación BBVA, Bilbao, Nerea S.A. pp 365-370.
 - 8) SANZ LARRUGA M.L., GARCIA FIGUEROA B., LABRADOR HORRILLO M., MARTINEZ QUESADA J. (2015), «Técnicas de diagnóstico *in vitro*», en Dávila I.J., Jauregui I., Olaguibel J.M., Zubeldia J.M. (eds.), Tratado de Alergología (2ª edición), Tomo I, Madrid, Ergon, pp. 215-234.
 - 9) CARDONA DAHL V. (coordinadora), et al. (2016), «Guía de actuación en ANAFILAXIA: GALAXIA 2016», Esmon Publicidad S.A.
 - 10) PALACIOS L., ALCANTARA M., NAVARRETE M.A. (2017), «Diagnóstico alergológico: realización e interpretación de pruebas en alergología », en Alcántara M. (Coordinador), Formación práctica en alergología para médicos de atención primaria, Sevilla, Universidad Internacional de Andalucía, pp. 57-76.

CAPÍTULO 8

URTICARIA CRÓNICA. PECULIARIDADES EN LA INFANCIA, EMBARAZO Y LACTANCIA

J. FERNANDO FLORIDO LÓPEZ Y M^a JOSÉ ROJAS VÍLCHEZ

Unidad de Alergología. H Clínico Campus de la Salud. Granada

JULIÁN LÓPEZ CABALLERO

Unidad de Alergología. Hospital Vithas La Salud. Granada

1. Definición

La urticaria (con o sin angioedema) es un problema clínico común y es una de las causas más frecuentes de consulta en servicios de urgencias, consultas de dermatología y alergología.

Se define por la rápida aparición de ronchas o habones (Figura 1), que en el 40-50% de los casos se asocia a angioedema. La aparición de angioedema sin urticaria no supera el 10-15% de los episodios, mientras que la urticaria aislada aparece en el 30-40% de las ocasiones.

Los habones tienen que tener tres características clínicas típicas:

- 1º Se presenta como un edema central de tamaño variable, casi siempre rodeado de un eritema reflejo.
- 2º Se asocian a picor o sensación de quemazón.

3º Tienen un carácter fugaz, desapareciendo habitualmente con rapidez, aunque pueden permanecer hasta 24h, no dejando lesión pigmentada a su resolución.

El angioedema se caracteriza por:

- 1º Pronunciado edema de la dermis profunda y tejido celular subcutáneo con frecuente participación de las membranas mucosas.
- 2º Ser doloroso más que pruriginoso. Su resolución es más lenta que la de los habones y puede permanecer hasta 72h.



Figura 1.

La lesión elemental de la urticaria es el habón, generalmente rodeado de un halo eritematoso, los habones son evanescentes y afectan a las capas superficiales de la dermis. Cuando el edema se extiende hasta las capas profundas de la dermis y/o subcutáneas, se produce angioedema.

2. Clasificación

En la últimas guías y documentos internacionales de consenso se clasifica la urticaria en espontánea (UCE) o inducible (UCI), aguda o crónica. Se ha establecido 6 semanas de lesiones diarias o casi diarias como punto arbitrario de división entre la urticaria aguda (UA) y urticaria crónica (UC). En la Tabla 1 se muestra la clasificación de consenso EAACI/GA²LEN/EDF/WAO, de la Academia Europea de Alergia (1) que incluye ambos modelos.

Urticaria espontánea	Aguda < 6 semanas Crónica > 6 semanas
Urticarias inducibles	Dermografismo Urticaria por frío Urticaria retardada por presión Urticaria solar Urticaria por calor Angioedema vibratorio Urticaria colinérgica Urticaria de contacto Urticaria acuagénica

Tabla 1. Clasificación de la urticaria.

2.1. Urticaria aguda

La urticaria aguda es una enfermedad benigna autolimitada y muy común. Afecta entre el 18-20% de la población en algún momento de su vida y aparece de un modo súbito. En un estudio realizado en España, se ha observado una prevalencia de UA del 18%, en individuos adultos (2). Habitualmente cursa con un brote único de habones y/o angioedema que involuciona en 48-72 horas. Con frecuencia son causadas por un mecanismo alérgico (alimentos, medicamentos, picaduras de himenópteros) o farmacológico, así como por infecciones agudas o puede ser de causa desconocida.

2.2. Urticaria crónica

La urticaria crónica es una entidad caracterizada por episodios de lesiones eritemato-habonosas-pruriginosas. En este mismo estudio (2) se observó una prevalencia del 0,6%. Los habones deben de durar menos de 24 horas y presentarse en un período de, al menos 6 semanas, en la que los episodios ocurren diariamente o están presentes más de dos veces/semana. En un 50% de los casos se asocian a angioedema (3).

3. Fisiopatología

Los mastocitos son las células efectoras primarias en la urticaria/angioedema. La liberación de histamina y otros mediadores como el factor activador de plaquetas (PAF), y diversas citocinas por parte de los mastocitos estimulados producen una activación de terminaciones nerviosas, vasodilatación y extravasación de plasma, así como el reclutamiento de distintos tipos de células como eosinófilos, neutrófilos, linfocitos y basófilos hacia el tejido circundante, lo que provoca una respuesta en fase tardía. Los estímulos capaces de activar los mastocitos en la urticaria no son del todo conocidos y suelen ser heterogéneos y diversos (1).

Histológicamente, los habones se caracterizan por edema de dermis superior y mediana, con dilatación de las vénulas postcapilares y vasos linfáticos en la dermis superior. En el angioedema se producen cambios similares que inicialmente aparecen en la dermis inferior y el tejido celular subcutáneo. Estos cambios pueden observarse en otros procesos inflamatorios y no tienen un valor diagnóstico específico (3).

4. Valoración de la actividad e impacto de la enfermedad

La guía europea para el manejo de la urticaria crónica (el consenso EAACI/GA²LEN/EDF/WAO) (2) recomienda utilizar escalas directas y bien establecidas para valorar la actividad de la enfermedad, como el UAS7 (urticaria activity

score over 7 days, puntuación de actividad diaria en 7 días) y el cuestionario de control de la urticaria (UTC, urticaria control test). El UAS7 valora la presencia de prurito y número de habones, permite clasificar el grado de gravedad de la urticaria crónica y su respuesta al tratamiento (tabla 2). Recientemente se ha publicado una escala similar para valorar la gravedad del angioedema, el denominado AAS (Angioedema Activity Score) (4).

Fármacos	Dosis y vía	Presentación
0	Ninguno	Ninguno
1	Leve (< 20 ronchas)	Leve (presente pero sin resultar irritante o molesto)
2	Moderado (20-50 ronchas)	Moderado (molesto pero sin interferir en mis actividades diarias o con mi sueño)
3	Intenso (> 50 ronchas)	Intenso (suficientemente molesto como para interferir en mis actividades diarias y mi sueño)

* Suma de puntuación de habones y prurito: 0-6 para cada día. Suma semanal: máxima 42.

Tabla 2. Cuestionario UAS (Urticaria Activity Score).

Otra herramienta que mejora el seguimiento y la respuesta al tratamiento en la urticaria crónica es la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud. En la urticaria crónica se han utilizado tanto cuestionarios genéricos como específicos para la enfermedad cutánea, y recientemente se ha diseñado un cuestionario específico para la urticaria crónica, el Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-Q2oL) (5), que ha sido validado en castellano (6).

5. Diagnóstico

El diagnóstico de la urticaria es clínico. La historia clínica nos ayuda a definir el propio diagnóstico de urticaria y su condición de aguda o crónica, así como a tipificar el tipo de urticaria crónica, ya sea espontánea o inducible. La exploración física debe incluir la localización y apariencia de las lesiones.

Habitualmente, en la urticaria aguda no es necesario realizar ninguna prueba diagnóstica, debido a que desaparece espontáneamente, salvo que se sospeche que la urticaria aguda haya sido provocada por una alergia a alimentos IgE mediada o desencadenada por otros factores como los AINES.

El diagnóstico de la urticaria crónica se centra en tres objetivos: 1) identificar que las lesiones y el cuadro clínico corresponden a una urticaria crónica y excluir otras enfermedades cutáneas que también presentan habones, 2) valorar la actividad, impacto y control de la enfermedad y, 3) identificar factores que desencadenan o exacerbaban la enfermedad (1).

En las últimas décadas, se han realizado muchos avances en la identificación de diferentes tipos y subtipos de urticaria, especialmente en la urticaria crónica espontánea, como la autoinmunidad mediada por autoanticuerpos dirigidos contra el receptor de IgE, pseudoalergia (reacciones de hipersensibilidad no alérgica) a alimentos y a drogas, y las infecciones agudas o crónicas (p. ej., *Helicobacter pylori* o *Anisakis simplex*). Sin embargo, hay variaciones considerables en la frecuencia de las causas reflejadas en los diferentes estudios.

A pesar de la tendencia a solicitar numerosas pruebas complementarias y analíticas, se ha demostrado su escaso papel en el diagnóstico de la urticaria/angiodema (7), que sigue siendo eminentemente clínico. Los siguientes pasos diagnósticos dependerán de la naturaleza del subtipo de urticaria, como se resumen en la Tabla 3, (modificada de 2), evitando el uso de programas generales para detectar posibles agentes etiológicos de urticaria que sean intensivos y costosos. La última revisión de la Guía Europea de Urticaria (EAACI/GA²LEN/EDF/WAO), recomienda solo realizar un Hemograma con PCR y/o VSG como pruebas diagnósticas básicas y solo ampliar con otras pruebas complementarias según la historia y la exploración del paciente, especialmente en aquellos casos que la enfermedad no se controle.

El diagnóstico diferencial puede ser complejo con aquellas entidades en que la lesión elemental es el habón. Existen diversas enfermedades, clásicamente catalogadas dentro de los subtipos de urticaria que, en realidad no deben ser consideradas como tales, pero que se han incluido en la clasificación como enfermedades relacionadas con urticaria por razones históricas. Además, la urticaria, como síntoma, puede formar parte de distintos síndromes o ser secundaria a distintas infecciones crónicas o alteraciones sistémicas (Tabla 4).

Tipos	Subtipos	Test diagnósticos recomendados de rutina	Pruebas diagnósticas a realizar dependiendo de historia clínica para identificación de causas subyacentes
Urticaria espontánea	Urticaria aguda espontánea	Ninguno	Ninguna
	Urticaria espontánea crónica	Hemograma, VSG y/o PCR	Pruebas (sin orden de preferencia) para : enfermedades infecciosas (p.ej. H. pylori), autoanticuerpos (p.ej. prueba de suero autólogo), enfermedades tiroideas, alergia tipo I, pruebas físicas en urticarias inducibles, triptasa o biopsia de piel lesionada
Urticaria inducible	Urticaria por frío	Provocación con frío (cubito de hielo, agua o viento), TempTest®. Prueba de umbral	Hemograma, VSG y/o PCR, pruebas para descartar enfermedades infecciosas (mycoplasma, lúes, virus) y otras (crioglobulinas, crioaglutininas)
	Urticaria retardada por presión	Prueba de presión. Prueba de umbral	Ninguna
	Urticaria por calor	Prueba de calor. Prueba de umbral	Ninguna
	Urticaria solar	Prueba de exposición a luz ultravioleta o a la luz visible de diferentes longitudes de onda. Prueba de umbral	Descartar otras dermatosis inducidas de luz
	Dermografismo sintomático	Rascado con dermatografómetro calibrado, FricTest®. Prueba de umbral	Hemograma, VSG o PCR
	Angioedema vibratorio	Test de vibración (vórtex)	Ninguna
	Urticaria acuagénica	Paños húmedos a temperatura corporal aplicado durante 20 min	Ninguna
	Urticaria colinérgica	Provocación con ejercicio o baño caliente	Ninguna
	Urticaria de contacto	Prick o test epicutáneos	Ninguna

Tabla 3. Pruebas diagnósticas recomendadas en los subtipos más frecuentes de urticaria.

6. Factores desencadenantes

Otro objetivo en el diagnóstico de la urticaria es identificar aquellos factores que la desencadenan o la exacerban.

Aproximadamente el 20-30% de los pacientes con urticaria crónica presentan exacerbación de la urticaria cuando toma antiinflamatorios no esteroideos (AINES), presentando exacerbaciones con todos los AINES inhibidores mixtos COX-1 y 2 (AAS, ibuprofeno, metamizol, etc), y suelen tolerar los inhibidores débiles (paracetamol) y los predominantes o selectivos de la COX-2 (coxibs, meloxicam).

Los alimentos pueden ser causa de una urticaria aguda, por el contrario en la urticaria crónica no suele tener sentido buscar alérgenos alimentarios o de otro tipo. Los denominados “pseudoalérgenos”, como los aditivos de alimentos o sus propias sustancias naturales, como la histamina o los componentes aromáticos, también se han relacionado como causantes o factores agravantes en la urticaria crónica. Actualmente la utilidad de la dieta exenta de estos “pseudoalérgenos” se considera débil o nula.

Respecto a las infecciones virales o bacterianas, o parasitosis intestinales por helmintos o protozoos se han considerado factores desencadenantes de brotes en pacientes con urticaria crónica espontánea. La infección por *Anisakis simplex*, sólo se ha planteado como una posible causa de UA recidivante y UC en las zonas del mundo donde es frecuente la ingesta de pescado crudo. La relevancia de la infección por *H. pylori*, también parece variar entre diferentes grupos de pacientes. En resumen, no hay datos convincentes ni de dicha asociación ni del efecto del tratamiento de dichas infecciones en la evolución de la urticaria crónica.

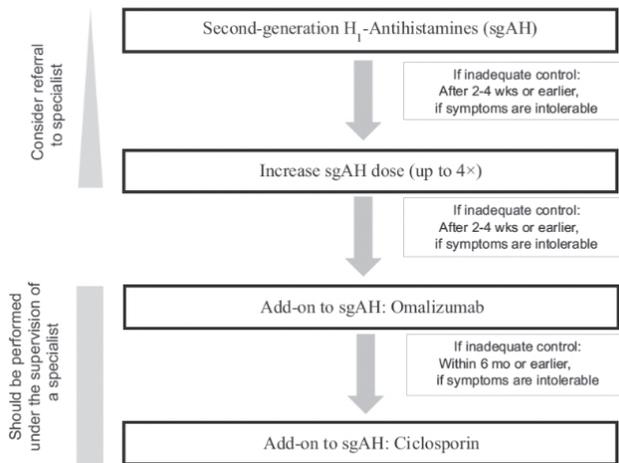
7. Tratamiento

El enfoque terapéutico para la urticaria crónica puede involucrar la identificación y eliminación de causas subyacentes, la evitación de factores desencadenantes, (fundamentalmente fármacos AINES) y el uso del tratamiento farmacológico para prevenir la liberación de mediadores por los mastocitos.

El consenso sigue siendo muy amplio, aunque con algunas diferencias en los tratamientos de tercera línea, sobre todo en función de la disponibilidad o el acceso en cada país, a las nuevas terapias biológicas (1) (Figura 2).

Enfermedades relacionadas con urticaria
• Urticaria pigmentosa
• Urticaria vasculitis
• Angioedema mediado por bradisinina
Síndromes que incluye la presencia de urticaria/angioedema
• Enfermedades autoinflamatorias mediadas por criopiridinas, p ej. Síndrome autoinflamatorio por frío o el síndrome de Muckle-Wells
• Síndrome de Schnitzler
• Síndrome de Gleich
• Penfigoide bulloso

Tabla 4. Enfermedades relacionadas con urticaria y síndromes que incluyen urticaria/angioedema.



* The EAAC/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria.

Figura 2. Tratamiento escalonado propuesto para la urticaria crónica.

7.1. Antihistamínicos

El tratamiento debe iniciarse con el uso de antihistamínicos de segunda generación no sedantes, de forma regular y a las dosis habituales. En los pacientes con urticaria crónica grave o refractaria, podría aumentarse, hasta 2-4 veces la dosis licenciada lo cual se asocia a mayores beneficios terapéuticos sin aumento de los efectos secundarios (8), por lo que se aconseja intentar esta opción antes de pasar a otros escalones terapéuticos.

7.2. Corticoides

Únicamente se aconseja su uso en ciclos cortos (por lo común prednisona, 0,5 mg/kg peso/día con o sin reducción progresiva y tandas menores de 10 días), en las exacerbaciones graves de urticaria crónica (especialmente cuando se acompaña de angioedema), en espera a que otros tratamientos controlen la enfermedad.

7.3. Omalizumab

Se trata de un anticuerpo monoclonal que disminuye la IgE libre circulante, la expresión de receptores para la IgE (FceR-I), la liberación de mediadores por mastocitos y basófilos y el número de células inflamatorias, como eosinófilos y linfocitos. Aprobado en un principio solo en el asma grave, abundantes evidencias posteriores han demostrado su eficacia en la urticaria crónica espontánea, concluyendo que omalizumab es un tratamiento eficaz y seguro, que consigue remisión completa o casi completa, en más de 2/3 de los pacientes. Así, la indicación de urticaria crónica refractaria a antihistamínicos ha sido recogida, finalmente, en la ficha técnica del producto y aprobada por la EMEA y la FDA, a dosis estándar de 300 mg/mes.

7.4. Ciclosporina

Su eficacia en combinación con antihistamínicos no sedantes ha sido demostrada, sobre todo en pacientes con urticaria crónica autoinmune (9). No suele ser una

primera indicación de tratamiento debido a la alta incidencia de efectos adversos, que hacen necesario monitorizar la tensión arterial, función renal y los niveles plasmáticos de ciclosporina.

7.5. Otros fármacos

Otras alternativas farmacológicas están basadas en ensayos clínicos con nivel bajo de evidencia (doxepina, hidroxiclороquina, nifedipino, warfarina), ensayos no controlados o series de casos (metotrexato, dapsona, sulfasalazina, colchicina, inmunoglobulinas i.v., micofenolato mofetilo, interferón, fototerapia, plasmaféresis, hormona tiroidea...), muchos de ellos difíciles de manejar y asociados a veces a efectos secundarios importantes, por tanto no se puede recomendar su uso de forma generalizada.

8. Urticarias inducibles

Son aquellas urticarias que se producen tras la aplicación de diferentes estímulos, y los habones aparecen en la zona de la piel que ha estado en contacto con dicho estímulo. Poseen por tanto tres características fundamentales (10):

- 1º Se producen en el lugar donde se ha ejercido el estímulo.
- 2º Los habones desaparecen en menos de dos horas.
- 3º Se pueden reproducir las lesiones cuando se somete la piel al estímulo adecuado (Tabla3).

8.1. Dermografismo

Dermografismo significa “escribir en la piel” (Figura 3). Se presenta como un habón inducido por el roce o rascado sobre la zona donde se ha producido y con su misma morfología. Es la forma más frecuente de urticaria inducible. La patogenia del dermatografismo todavía no ha sido aclarada; se postula que la histamina de los mastocitos sería un mediador de la reacción, pero es probable que intervengan otros mediadores, como la bradicinina y la calicreína.



Figura 3.

8.2. Urticaria por frío

La urticaria por frío, “a frigore”, se produce a los pocos minutos del contacto con líquidos, sólidos o aire a bajas temperaturas. Representa un 3-5% del total de urticarias inducibles. Se suele presentar en adultos jóvenes y suele durar una media de entre 5 y 10 años. Se diagnostica por la historia clínica, una prueba del cubito de hielo positiva y la ausencia de una enfermedad sistémica asociada. Se ha descrito una clara relación entre la intensidad de los síntomas y el tiempo de latencia de la prueba de provocación con hielo. A mayor velocidad de la respuesta a la prueba, mayor riesgo de presentar manifestaciones sistémicas. Puede cursar con hipotensión, síncope y otros síntomas de reacción alérgica grave, por lo que a veces puede ser muy peligroso la inmersión total del cuerpo en agua fría.

El llamado Temp-Test® permite aplicar en la piel del antebrazo diferentes temperaturas (de 4 a 26°C) y así detectar la temperatura umbral crítica, a partir de la cual el paciente comienza a tener reacción (Figura 4). Ello nos puede orientar sobre la gravedad de la urticaria y/o respuesta a la medicación.

8.3. Urticaria retardada por presión

Los pacientes presentan, en la zona donde se ha ejercido presión sostenida sobre la piel, entre 30 minutos y 6 horas después, eritema y edema, mal delimitado, doloroso y ligeramente pruriginoso. Las lesiones suelen aparecer en la zona de contacto previo con superficies duras como, por ejemplo, en las plantas o glúteos, tras caminatas o permanencias de pie o sentado, cargar peso con las manos o en zonas de ropas ajustadas.



Figura 4.

La urticaria retardada por presión responde solo a corticoides sistémicos, pero suelen requerir dosis (0,5 mg/kg/día de prednisona) que se precisan durante largos periodos de tiempo. Existen experiencias publicadas de casos con buena respuesta a omalizumab.

8.5. Urticaria Solar

Se trata de una fotodermatosis idiopática poco común, presumiblemente provocada por un fotoalérgeno y mediada por IgE. Es más común en la tercera y cuarta décadas de la vida, persistiendo durante años, con periodos de remisión. Comienza a los pocos minutos (habitualmente < 30 minutos) de la exposición solar en la zona expuesta, con prurito o ardor, eritema y/o edema, seguidos por la formación de habones que persisten durante 15 minutos a 3 horas. Duran siempre menos de 24 horas, sin dejar lesión residual.

El fototest se emplea para confirmar el diagnóstico, determinar el espectro de luz responsable de la reacción y la dosis urticarial mínima. El fototest consiste en la irradiación de pequeñas áreas de piel del paciente con distintas longitudes de onda.

8.5. Urticaria/angioedema por vibración

Es un tipo de urticaria física muy poco frecuente, descrita en un principio con un patrón autonómico dominante en una familia. Existe también una forma adquirida, pero suele ser más leve que la forma familiar y se asocia a otros tipos de urticaria física. Un estímulo vibratorio, como el empleo de martillos neumáticos, taladros, conducir un kart, etc., provoca la aparición de prurito y edema en la zona de contacto con el estímulo. El único tratamiento disponible es evitar la exposición al estímulo. Se puede intentar controlar con antihistamínicos de segunda generación.

8.6. Urticaria colinérgica

Cuadro frecuente en adolescentes y adultos jóvenes, en los que ocurre hasta en un 5% de la población general a estas edades. Se caracteriza por pequeñas pápulas de 1-3 mm, muy pruriginosas, de rápida aparición tras ejercicio físico, baños calientes y situaciones de calor y sudoración (Figura 5). Se localiza principalmente en la mitad superior del cuerpo: tronco y extremidades, que puede extenderse a cara y cuello. La erupción dura entre 30 minutos y 60 minutos, con un periodo refractario de 12 a 24 horas. De forma característica, cede cuando se enfría la temperatura corporal.



Figura 5.

El diagnóstico se puede realizar mediante prueba de ejercicio hasta empezar a sudar y a partir de entonces seguir 15 minutos más o hasta que aparezcan las lesiones. Puede realizarse en bicicleta estática o tapiz rodante.

9. Urticaria crónica en poblaciones especiales: infancia, embarazo y lactancia

9.1. Urticaria en la infancia

Existen importantes lagunas sobre el diagnóstico y manejo de la urticaria crónica en la infancia y en particular sobre la urticaria crónica espontánea. La prevalencia puntual se ha estimado en 0.1% a 0.3% para niños (11), siendo la mayoría espontáneas (80%) con un importante impacto en la calidad de vida y una baja tasa de resolución natural (menos 10% por año).

La urticaria aguda en los niños, hasta en el 80% de algunas series, suele ser secundaria a infecciones víricas o bacterianas, principalmente del tracto respiratorio superior y urinario. En un estudio, las enfermedades virales comunes y las infecciones bacterianas (p. ej., infecciones del tracto urinario o a nivel ORL) fueron el principal desencadenante de la urticaria aguda en niños de entre uno y tres años que acudieron a un servicio de urgencias (12). Muchos de estos niños también habían recibido antibióticos, por lo que no estaba claro en estos pacientes si la infección, el medicamento o la combinación de ambos habían desencadenado la urticaria.

Otras causas incluyen alimentos (leche, huevo, pescado, frutos secos, soja y cereales), y reacciones alérgicas en relación directa con la administración de fármacos (5.3% y 5% de todos los casos de urticaria aguda, respectivamente).

Una situación clínica especial en niños es la urticaria / angioedema inducido por AINES. En esta forma de pseudoalergia, los niños desarrollan urticaria aguda y/o angioedema entre 30 y 90 minutos después de la ingestión de AINES inhibidores de la COX-1. El angioedema aislado después de la ingestión de AINE generalmente involucra las áreas faciales, particularmente la zona peri-orbitaria, los labios y la boca. No se sabe si estos pacientes desarrollan posteriormente urticaria crónica con más frecuencia que la población general (13). El mecanismo probable

está relacionado con la inhibición de la COX-1, ya que los pacientes con este tipo de reacciones presentan síntomas con la primera dosis de un determinado AINE y a los AINES inhibidores de la COX-1 estructuralmente diferentes. Además, tales pacientes generalmente toleran los AINES altamente selectivos que inhiben la COX-2 (p. ej., celecoxib)

El diagnóstico de la Urticaria aguda de causa alérgica, se establece mediante la corroboración de una historia clínica, consistente con una reacción de hipersensibilidad inmediata que ocurre en breve (por lo general en minutos y sin duda no más de 1 hora después de la exposición) y el uso de pruebas cutáneas, niveles de IgE específicos y, si es necesario prueba de reexposición. Es importante confirmar un diagnóstico de alergia, en las urticarias agudas, para evitar el falso etiquetado de alergia en niños que no lo son.

En cuanto a la urticaria crónica en niños, los datos epidemiológicos son escasos y con un amplio rango (6.7 +/- 4.7 años) de edad en el inicio de la sintomatología. El 80% de los casos suelen ser espontáneas y alrededor del 20% inducibles y de ellas la mayoría son dermografismo, por frío o colinérgicas. Hasta la cuarta parte de los pacientes, presentan síntomas de angioedema asociados.

La prevalencia de Urticaria a frigore en niños, puede variar de acuerdo con la latitud, siendo más frecuente en localizaciones con temperaturas bajas durante el invierno. Junto a la evitación de la exposición a frío, los antihistamínicos no sedantes deben administrarse diariamente aunque en algunos casos podría ser suficiente su uso de forma previa a la exposición. Debido a que la urticaria por frío puede estar asociada síntomas sistémicos y reacciones que pongan en peligro la vida, (p. ej., al nadar sin supervisión en agua fría), se podría considerar la prescripción de un auto-inyector de adrenalina (14).

La urticaria colinérgica afecta entre un 2,2% y 6.5% de los niños diagnosticados de urticaria crónica inducible. Se caracteriza por el desarrollo de ronchas de muy pequeño tamaño y prurito intenso en condiciones asociadas con aumento de temperatura. Esta forma de urticaria es más común en adolescentes y especialmente en aquellos con atopia. Disminuir el grado de ejercicio, y la exposición a la temperatura es obviamente la primera medida a adoptar aunque en los niños pequeños, así como en los adolescentes que participan en deportes regularmente puede ser difícil de llevar a la práctica.

El tratamiento farmacológico de la urticaria crónica en niños, al igual que en adultos, se basa en el uso de antihistamínicos de segunda generación (cetirizina, levocetirizina, fexofenadina, desloratadina, loratadina, rupatadina y bilastina) y omalizumab en los casos más graves.

A diferencia de población adulta donde las guías aconsejan administrar hasta 4 veces la dosis licenciada de los antihistamínicos, en niños no existe la suficiente evidencia para poder generalizar esta recomendación (Tabla 5).

Loratadina	(5ml/5mg) 2-12 años (< 30 kg) 5mg/día (> 30 kg) 10 mg/día
Desloratadina	(5ml/2,5mg) 6-11 meses 1 mg/día 1-5 años 1,25 mg/día 6-11 años 2,5 mg/día > 12 años 5 mg/día
Cetirizina	(1ml/10mg) 6 a 23 meses 2,5 mg/día 2 a 5 años 5 mg/día >5 años 10 mg/día
Levocetirizina	(1ml/5mg) 12-24 meses 1,25 mg/día 2-6 años 2,5 mg/día 6-12 años 5 mg/día
Fexofenadina	(5ml/30mg) 6-24 meses 15 mg/día 2-11 años 30 mg/día >12 años 60 mg/día
Rupatadina	(1 mg/ml) >25 kg: 5 mg/día 10-25 kg: 5 mg /día
Bilastina	2,5 mg/ml 6-11 años y > 20 kg : 10 mg/4 ml/día

Tabla 5. Dosis de antihistamínicos H1 en niños.

En los casos más graves y refractarios al tratamiento y a partir de los 6 años de edad podría considerarse la administración de Omalizumab. Existen importantes lagunas en cuanto a dosis óptima y duración del tratamiento con omalizumab, a pesar de que los estudios informan que 150 mg y 300 mg de omalizumab

administrado mensualmente durante 6 meses controlará efectivamente la mayoría de los casos.

Otra posibilidad de tratamiento serían los inhibidores de la calcineurina. Se ha informado que la ciclosporina es eficaz en estudios con muestras limitadas de tamaño, pero la toxicidad potencial que puede ocurrir en más de la mitad de los pacientes tratados con dosis moderadas (3-5 mg / kg / d) son limitaciones significativas para el uso de ciclosporina en niños con urticaria crónica.

9.2. Urticaria en el embarazo y lactancia

La urticaria crónica puede ocurrir durante el embarazo, ya que afecta en una mayor proporción a mujeres jóvenes. Es importante realizar un buen diagnóstico diferencial, puesto que existen otras dermatosis propias del embarazo que, en muchos casos, también se caracterizan por cursar con un intenso prurito

Las dermatosis del embarazo que con mayor probabilidad se confunden con urticaria simple son:

- Dermatitis autoinmune por progesterona del embarazo
- Pápulas urticariales pruriginosas y placas del embarazo, también conocida como erupción polimórfica del embarazo (PEP)
- Otras dermatosis pruriginosas del embarazo, como el penfigoide gestacional, el prurigo del embarazo y la colestasis del embarazo

En embarazadas, los antihistamínicos constituyen el primer escalón terapéutico, con preferencia por los de segunda generación. No hay ningún antihistamínico H1 con la categoría de A de la FDA. Entre los clásicos, tiene la categoría B (ensayos clínicos en modelos animales pero no en humanos) la dexclorfeniramina y, entre los de segunda generación, la loratadina, la cetirizina y su enantiómero levocetirizina. El uso de la dexclorfeniramina tiene el aval de que viene siendo usada con seguridad desde hace más de 50 años.

Respecto a la lactancia, debe considerarse la administración de antihistamínicos con la mínima dosis y tiempo posible y solo cuando el beneficio supere los riesgos potenciales, puesto que se detectan niveles significativos de antihistamínicos H1 en la leche materna, pudiendo inducir en los lactantes sedación,

irritabilidad y otros efectos sobre el SNC. Loratadina y cetirizina son los antihistamínicos H1 recomendados.

Los corticoides en pacientes embarazadas deben considerarse con la mínima dosis y tiempo posible tanto por el riesgo potencial sobre el feto, aunque bajo, de malformaciones congénitas en el primer trimestre, como por el riesgo de insuficiencia adrenal neonatal o el impacto en el bajo peso. Durante la lactancia, los corticoides alcanzan bajos niveles en la leche materna y se considera que tienen un buen perfil de seguridad para el lactante.

El uso de omalizumab en el embarazo ha demostrado ser seguro y hasta la fecha no hay indicios de teratogenicidad (15). Por su parte, la ciclosporina, aunque no es teratogénica, es embriotóxica en modelos animales y se asocia con parto prematuro y bajo peso al nacimiento en humanos.

10. Bibliografía

- 1) ZUBERBIER T et al (2018) “ The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticarial”. *Allergy* 73 (7), pp : 1393-1414
- 2) GAIG P et al (2004). “Epidemiology of urticaria in Spain”. *J. Invest Allergol Clin Immunol* (14), pp: 214-20
- 3) FERRER PUGA M et al (2015). “Urticaria”. En Dávila González IJ, Jáuregui Presa I, Olaguivel Rivera J.M y Zubeldia Ortuño J.M, editores. *Tratado de Alergología*. Madrid: Ergon, pp: 751-767
- 4) WELLER K et al (2013). “Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score”. *Allergy* (68), pp 1185-92
- 5) BAIARDINI I et al (2005). “A new tool to evaluate the impact of chronic urticarial on quality of life: chronic urticarial quality of life questionnaire (Cu-QoL)”. *Allergy* (60), pp: 1073-8
- 6) VALERO A et al (2008). “Adaptation and validation of the Spanish version of the Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (Cu-Q2OL)”. *J Investing Allergol clin Immunol* (18), pp: 210-6

- 7) KOZEL MM et al (1998) "Effectiveness of a History-Based Diagnostic Approach in Chronic Urticaria and Angioedema". *Arch Dermatol* (134), pp: 1575-80
- 8) FERRER M et al (2011). "Effect of antihistamine up-dosing in chronic urticarial". *J Investing Allergol Clin Immunol* (21), Suppl 3, pp: 34-9.
- 9) DI GIOACCHINO M et al (2003). "Treatment of chronic idiopathic urticaria and positive autologous serum skin test with cyclosporine: clinical and immunological evaluation". *Allergy Asthma Proc* (24), pp: 285-90.
- 10) ABAJIAN M et al (2014) " Physical urticarial and cholinergic urticarial". *Immunol Allergy Clin North Am* (34), pp: 73-88.
- 11) LARA-CORRALES I et al (2009) " Chronic urticaria in children". *Clin Pediatric (Phila)* (48). pp: 351-5.
- 12) IMBALZANO E et al (2016) " Association between urticaria and virus infections: A systematic review". *Allergy Asthma Proc* (37), pp:18.
- 13) STEVENSON DD et al (2001). "A classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs those inhibitory clooxygenase enzymes". *Ann Allergy Asthma Immunol* (87), pp: 177.
- 14) CARDONA DAHL V et al (2011). "Grupo de trabajo de la Guía GALAXIA de actuación en anafilaxia". *Med Clin (Barc)*. Mar 26;1306(8), pp:349-55.
- 15) NAMAZY J et al (2015). "The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy". *J Allergy Clin Immunol* (135), pp:407-412.

SOBRE LOS AUTORES

Gerardo Pérez Chica

Doctor en Medicina y Cirugía. Facultativo Especialista en Neumología. Miembro de la Junta Actualmente desempeña su actividad profesional como neumólogo en Complejo Hospitalario de Jaén. Miembro de la Junta Directiva como Vicepresidente 1º del Colegio Oficial de Médicos de Jaén. Colaborador docente en Cursos de Formación de Neumología con el Colegio Oficial de Médicos de Jaén. Miembro de la Subcomisión de Formación Continuada del Complejo Hospitalario de Jaén. Coordinador Hospitalario del Proceso Asistencial EPOC del Complejo Hospitalario de Jaén. Coordinador del Grupo de Trabajo de EPOC de Neumosur (Asociación de Neumólogos del Sur). Miembro de las Áreas de EPOC y ASMA de SEPAR y Neumosur. Participante en la elaboración de documentos de Consenso sobre la Atención al paciente con EPOC agudizada de Neumosur. En los últimos 5 años, participación como investigador en 9 ensayos clínicos multicéntricos de EPOC y ASMA. Realización de numerosas comunicaciones a Congresos Nacionales, así como la elaboración de 8 capítulos de libro y publicaciones nacionales.

Celia Lacárcel Bautista

Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada. Especialista en Neumología. Facultativo Especialista de Área en Complejo Hospitalario de Jaén. Experto universitario en Tabaquismo y EPOC. Autor de varios capítulos de libro y publicaciones en revistas prestigiosas de Biomedicina, así como numerosas comunicaciones nacionales en congresos de Neumología.

María López López

Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada. Especialista en Neumología. Facultativo Especialista de Área en Complejo Hospitalario de Jaén. Máster Universitario En Enfermedades Respiratorias y Experto en Tabaquismo ambos por la Escuela Internacional de Posgrado de la Universidad de Granada. Experto Universitario en Bronquiectasias por la Universidad de Alcalá de Henares. Autor de varios capítulos de libro y publicaciones en revistas prestigiosas de Biomedicina, así como numerosas comunicaciones nacionales en congresos de Neumología.

Fátima G. Moreno Suárez

Licenciada en Medicina (Universidad de Córdoba). Médico Especialista en Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología (H.H.U.U. Virgen del Rocío. Sevilla). Estudios de Tercer Ciclo y Diploma de Estudios Avanzados en la Universidad Sevilla, en la actualidad pendiente de presentación de proyecto de tesis doctoral. Experto Universitario en Comunicación Científica (Universidad de Alcalá de Henares). Actualmente desempeña su actividad profesional como dermatóloga en el Hospital de Neurotraumatología del Complejo Hospitalario de Jaén. Autora de varios capítulos de libros y publicaciones en prestigiosas revistas de Biomedicina, así como de numerosas comunicaciones nacionales e internacionales en congresos de Dermatología. Tutora de residentes de Medicina Familiar y Comunitaria en el Complejo Hospitalario de Jaén. Miembro del Colegio Ibero-Latinoamericano de Dermatología. Miembro de la Academia Española de Dermatología y Venereología. Miembro del Grupo Español de Dermato-Oncología y Cirugía, Vocal por Jaén de la actual Junta Directiva de la Sección Sur de la Academia Española de Dermatología y Venereología. Dermatóloga de referencia en Jaén del Proyecto Club Salud de la Real Federación Andaluza de Fútbol.

Pedro Aceituno Madera

Máster en Dermatología Clínica por la Universidad Cardenal Herrera. Máster en Dermatología Estética por la Universidad de Alcalá de Henares. Máster en Ingeniería Tisular por la Universidad de Granada. Máster en Avances en Radiología y Medicina Física por la Universidad de Granada. Curso de Experto en Dermatología Clínica, Quirúrgica y Oncología cutánea por la Universidad de

Alcalá de Henares. Diploma de Estudios Avanzados por la Universidad de Granada. **Médico especialista en Dermatología Médico-quirúrgica y Venereología**. Coordinador de la unidad de Dermatología del Complejo Hospitalario de Jaén. Actualmente desempeña su actividad profesional como dermatólogo en el Complejo Hospitalario de Jaén (Certificación de Calidad con nivel Experto por la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía). Autor de varios capítulos de libro y publicaciones en revistas prestigiosas de Dermatología, así como, numerosas comunicaciones nacionales e internacionales en congresos de Dermatología. Profesor asociado clínico en el programa de “Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología” de la Facultad de Medicina. Universidad de Granada y Córdoba. Ha participado en el grupo de investigación S.I.C.A de la Junta de Andalucía “CTS240” (Oncología cutánea). Vocal de la comisión multidisciplinar del uso racional del medicamento en el Complejo Hospitalario de Jaén.

Alfonso Miranda Páez

Licenciado en medicina y Cirugía por la Universidad de Málaga. Especialista en Alergología. Facultativo Especialista de Área de Alergología en Complejo Hospitalario Universitario Carlos Haya –Clínico Virgen de la victoria de Málaga. Editor principal del Manual de Alergología de la sociedad Andaluza de Alergia e Inmunología clínica. Coautor de diversos libros: Tratado de Alergología de la Sociedad española de Alergia en Inmunología Clínica, Libro de Enfermedades Alérgicas de la Fundación Bilbao Vizcaya, Manual Práctico de Alergia Alimentaria, Mapa Acarológico de España, Manual Práctico de Alergia Himenópteros, y Alergológica 2005. Autor de más de 80 publicaciones en Revistas nacionales e Internacionales de Alergología. Presidente del Comité de Alergia a Himenópteros de la Sociedad española de Alergia e Inmunología Clínica de 1992 a 2003, y miembro en la actualidad. Presidente de la Sociedad Andaluza de Alergología-Alergo-sur (2005-2008). Profesor Asociado de Alergología de la Cátedra de Patología Médica de la universidad de Granada.

Joaquín Quiralte Enríquez

Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Alergología. Actualmente desempeña su actividad profesional como Jefe de Sección de Alergología (Certificación

de Calidad con nivel Excelente por la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía) en el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla. Desde 1997, su línea de investigación preferente el asma bronquial, en concreto ciertos fenotipos específicos de asma relacionados con la intolerancia a AINE (la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina) y con la alergia al polen de olivo. En ambos casos, ha estudiado diferentes aspectos, genéticos, diagnósticos y terapéuticos que han sido objeto de múltiples publicaciones en las revistas más prestigiosas de la especialidad.

Teresa de Aramburu Mera

Licenciada en Medicina por la Universidad de Sevilla. Actualmente desempeña su actividad profesional como Médico-Residente en la especialidad de Alergología en el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla. Desde 2017 desarrolla su tesis doctoral en la línea de investigación de angioedema.

Marina Labella Álvarez

Licenciada en Medicina por la Universidad de Córdoba. Facultativo Especialista de Área en Alergología por el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla. Postdoctoral research fellow Allergy and Clinical Immunology at Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts. Drug Hypersensitivity and Desensitization Center.

Manuel Alcántara Villar

Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Alergología. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Experto capacitación avanzada en el tratamiento del Asma Bronquial y experto en alergia a Fármacos y Alimentos (Escuela Internacional de Posgrado de la Universidad de Granada). Actualmente desempeña su actividad profesional como alergólogo en el Complejo Hospitalario de Jaén (Certificación de Calidad con nivel Experto por la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía). Co-autor del Proceso Asistencial Integrado Asma 2012. Autor de varios capítulos de libro y publicaciones en revistas prestigiosas de Biomedicina, así como, numerosas comunicaciones nacionales e internacionales en congresos de alergología. Jefe de estudios y Presidente de las comisiones de Docencia

y de formación del Complejo Hospitalario de Jaén. Presidente de la comisión de redacción de la Revista Médica de Jaén, editada por el Complejo Hospitalario de Jaén. Vocal de Alergour.

Miguel Angel Muñoz Muñoz

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada. Especialista en Alergología. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Actualmente desempeña su actividad profesional como alergólogo en Complejo Hospitalario de Jaén. Autor de varios capítulos de libro y publicaciones en revistas prestigiosas de Biomedicina,

Luis Palacios Colom

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada. Especialista en Alergología. Actualmente desempeña su actividad profesional como alergólogo en Complejo Hospitalario de Jaén. Experto en Alergia a Fármacos y Alimentos, organizado por la Escuela Internacional de Posgrado de la Universidad de Granada. Autor de publicaciones Internacionales ente las que destacan las dedicadas a la Alergia respiratoria por pólenes y a la Dermatitis de contacto, así como numerosas comunicaciones internacionales, nacionales, regionales y capítulos de libro en relación con la patología alérgica.

José Fernando Florido López

Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Alergología. Actualmente desempeña su actividad profesional como Alergólogo en el Hospital Universitario San Cecilio. (Certificación de Calidad con nivel Excelente por la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía) y como Profesor asociado de Ciencias de la Salud y de la Escuela de Posgrado de la Universidad de Granada. Acreditación por la ANECA como Profesor Contratado Doctor. Miembro del Comité Asesor de la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía para la Especialidad de Alergología. Investigador principal y colaborador de Varios proyectos financiados en convocatorias competitivas de fondos públicos y privados. Autor de varios capítulos de libros y más de 50 artículos en revistas con factor de impacto. Expresidente Alergour.

M^a José Rojas Vílchez

Licenciada en Medicina y Cirugía. Especialista en Alergología. Actualmente desempeña su actividad profesional como Alergóloga en el Hospital Universitario San Cecilio. Certificación de Calidad con nivel Experto por la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía. Colaboradora docente en Cursos de libre configuración “Alergología para estudiantes de medicina” de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada y en el Curso “Experto en Alergia a Fármacos y Alimentos (1^a Edición), organizado por la Escuela Internacional de Posgrado de la Universidad de Granada.

Julián López Caballero

Licenciado en Medicina y Cirugía. Especialista en Alergología. Actualmente desempeña su actividad profesional como Alergólogo en el Hospital Vithas Nuestra Señora de la Salud de Granada. Es Profesor colaborador de la Escuela de Posgrado de la Universidad de Granada. Autor de varios capítulos de libros y artículos en revistas de factor impacto.

