



Con la Colaboración de:



Javier Fernández

Alergia elemental

Alergia elemental

Javier Fernández



ALERGIA ELEMENTAL

Alergia elemental

Editor: Javier Fernández
Profesor Titular de Alergia
Dpto. de Medicina Clínica
Facultad de Medicina
Universidad Miguel Hernández

Colaboradores

- Adolfo Campos.
Profesor Asociado de Inmunología. Inmunólogo. Universidad Miguel Hernández.
- José Vicente Castelló.
Alergólogo Hospital General de Castellón.
- José Luis Corrales.
Alergólogo. Alicante.
- Pablo Gorostiza.
Alergólogo. Hospital General Universitario de Alicante.
- Carlos Hernándo de Larramendi.
Alergólogo. Hospital de la Marina Baixa. Alicante.
- Vicente Jover.
Alergólogo. Hospital Asociado Universitario de Elda.
- Carmen Morales.
Alergóloga. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.
- Carlos Muñoz.
Profesor Asociado de Inmunología. Inmunólogo. Universidad Miguel Hernández
- Fernando Parra.
Alergólogo. Hospital Virgen de los Lirios. Alcoy. Alicante.
- Purificación Gonzalez.
Alergóloga. Hospital General Universitario de Alicante.
- Gonzalo Rubio.
Profesor Asociado de Inmunología. Inmunólogo. Universidad Miguel Hernández.
- José Miguel Sempere Ortells.
Profesor Titular de Biología Celular. Dpto. Biotecnología. Universidad de Alicante.
- Víctor Soriano.
Alergólogo. Hospital General Universitario de Alicante.

Dedicatoria:

A mi hija Ana

Con la colaboración de

IPI International Pharmaceutical Immunology, S.A.

C/. Azcona, 25 28028 Madrid
Telfs. 91 725 98 05/04 · Fax 91 361 14 37

La velocidad en el desarrollo de la Medicina y sus diversos tratamientos, hacen que las pautas de tratamiento y las dosis de los fármacos referidas en este libro, que se ajustan a las comúnmente utilizadas en la actualidad, representan la opinión y la experiencia de los autores de los diferentes capítulos, que cuando lo han creído conveniente, citan productos comerciales de uso generalizado.

Las dosis de estos preparados, sus indicaciones y efectos secundarios, pueden variar con el tiempo, por lo que se aconseja consultarlas en textos especializados y siguiendo las indicaciones de los fabricantes.

“Porque el aprendizaje del arte de la medicina es como la eclosión de los frutos de la tierra. A saber, nuestra capacidad natural es comparable a la tierra; las enseñanzas de los maestros, a las semillas; la instrucción en la infancia, a la siembra de éstas en su momento oportuno; el lugar en el que se recibe el aprendizaje, al alimento que procede del medioambiente, llega a los frutos; el trabajo constante, al laboreo de la tierra; finalmente, el tiempo va fortaleciendo todas estas cosas para hacerlas madurar completamente....”

Hipócrates, Nomos (Ley).

Prólogo

La Alergia ayer y hoy.

Siempre me ha parecido difícil de entender porqué una especialidad médica de tanta trascendencia como la Alergología tiene tan limitada su presencia en el mundo universitario. No es una asignatura troncal en el currículo de las Facultades de Medicina españolas y en muchas de ellas no se enseña ni como optativa. Es difícil de entender ya que nació en España de la mano de un ilustre profesor, el Dr. D. Carlos Jiménez Díaz, y hoy día, muchos de sus profesionales son excelentes docentes; su aportación al conocimiento científico médico ha sido inmenso; es muy elevado el número de enfermos que se benefician diariamente de la atención de los especialistas en alergia; y los recursos que la sociedad consume en el tratamiento de estas enfermedades son muchos y van en crecimiento continuo. Además, fue reconocida como especialidad hace más de 20 años, y cada año se forman docenas de especialistas en unidades docentes acreditadas.

Para mí que el hecho de que sus raíces científicas, métodos de diagnóstico e incluso patologías a atender hayan sido territorio frontera de otras especialidades como la Inmunología, Microbiología, Neumología, Dermatología, etc., ha propiciado su falta de desarrollo en la Universidad.

Tal vez por todo lo antedicho he vivido con auténtica satisfacción el que la joven Facultad de Medicina nacida en Alicante, con un claustro reducido, contara con un profesor numerario de esa disciplina, y que ésta se enseñe de forma regular a los alumnos. Hoy la satisfacción es mayor ya que me invita a prologar un libro que el responsable de esa docencia, el Profesor J. Fernández ha editado pensando en facilitar las tareas al alumno.

Se da además la dichosa circunstancia de que se celebra en estos años el centenario de la Alergia, de la que podemos situar su origen en 1901, de la mano de Richet y Portier. Algo más de 100 años es un periodo suficiente para asomarnos a lo que se ha sido su contribución a la ciencia, para revisar cuál han sido sus aportaciones.

Quizás la contribución más trascendente es la de su propia esencia: el concepto de alergia (de “allos” reacción y “ergon” cambiada), que supone una revolución en el conocimiento de lo que se ha entendido por la enfermedad. Hemos sabido que la enfermedad tiene causas, que se manifiestan con señales, que éstas permiten definir una enfermedad concreta y diferenciarla de otra... Pero en todos los casos, creíamos que el enfermo padecía la situación de forma pasiva. La idea de la “reacción cambiada” ofrece la comprensión de que en determinadas circunstancias lo importante, lo trascendente, es la respuesta del enfermo a través de su sistema inmunitario. La enfermedad surge porque en una determinada persona la exposición al agente causal, que parece ser banal para la mayor parte de los humanos (un polvo, un polen) provoca en ella una repuesta explosiva, grande, y la expresión de esta “respuesta cambiada” es la enfermedad alérgica. El organismo es el protagonista de la enfermedad. No solo porque la sufre, sino porque con su respuesta la provoca.

Posteriormente nuevos conceptos como las teorías de la “Homeostasis del medio interno” de Canon y el “Síndrome general de adaptación” de Selye, vendrían a completar estos enfoques.

Los conceptos de reagina (anticuerpo), los de atopia, anafilaxia, selección clonal, terapias hiposensibilizantes e inmunoterapia, y el descubrimiento de la IgE marcan hitos en la historia de la medicina.

En el terreno de la metodología diagnóstica, la alergología comparte honores con la inmunología, con la que nació y ha crecido a su albur con el desarrollo de numerosas técnicas diagnósticas, desde la electroforesis hasta el radioinmunoensayo, desde las rosetas hasta las de hibridación. Ello ha permitido la purificación y clonación de diversos antígenos y alérgenos, y su estandarización. Con todo, ese desarrollo tecnológico ha permitido un mejor diagnóstico y un más eficaz tratamiento de las enfermedades alérgicas.

Asomarse, después del centenario, a lo que ha sido el desarrollo de la alergia produce asombro. Lo produce por la riqueza, variedad e importancia de lo conseguido, y que, como he señalado, no se limita al mundo del saber sino que se adentra en el terreno de la práctica clínica, en lo que supone de beneficio para el diagnóstico y tratamiento de muchos enfermos. De todo esto, actualizado y bien jerarquizado se ofrece hoy información clara y amena para que el alumno lo

aprenda. El autor nos ofrece nuevos ladrillos con los que levantar una pared más en el edificio de los conocimientos.

El profesor D. Carlos Jiménez Díaz escribió el primer libro de alergia en español en los años 70. Desde entonces mucho ha cambiado la alergología. Tuve el privilegio de ser alumno interno suyo durante 3 años y les aseguro que la esencia de aquel libro es idéntica a la del que ahora tiene en su manos: facilitar al máximo el aprendizaje de este conjunto de conocimientos. Ojalá que en la misma medida que aquel libro sirvió a los médicos de aquellas generaciones, éste le sea útil al lector ahora.

Prof. J. Merino
Dpto. de Medicina Clínica

Prefacio

La enseñanza de la medicina se sigue sustentando en los libros de texto, pero la recopilación de todos los avances y logros consolidados de una especialidad como la Alergia, requiere que estos textos sean muy grandes y extensos. Lo cual les convierte más en libros de consulta que en libros donde estudiar. Este libro pretende resumir las nociones necesarias para entender la patología de las enfermedades alérgicas y casi sustituir a los apuntes, que tan útiles nos han sido a todos en nuestros estudios.

El libro recoge todos los capítulos del programa de la asignatura de alergia de la Universidad Miguel Hernández, donde se dan repaso en 20 capítulos a las enfermedades alérgicas más importantes, como la rinoconjuntivitis, asma bronquial, urticaria, eczema, reacciones por medicamentos, etc., y otras afines, como las vasculitis. Se hace mención del asma ocupacional y de aeropalinología, además de incluir los métodos de diagnóstico y tratamiento, así como una breve pero intensa introducción en 4 capítulos de inmunología.

Este libro no pretende ser dogmático, sino práctico y sencillo a la hora de enfocar las enfermedades alérgicas, su clínica y tratamiento. Está abierto a sugerencias y modificaciones, especialmente de los alumnos de alergia a quien va dirigido. Es verdad que el texto no va referenciado de forma deliberada, porque pretende ser un libro de estudio, más que un libro de consulta. No obstante, todos los capítulos tienen unas referencias de consulta y ampliación, que nos han servido de guía en la elaboración del libro.

En este libro han participado varios colaboradores, que con su ilusión y conocimiento, han sabido completar diferentes capítulos con claridad y brevedad. A todos ellos deseo expresarles mi agradecimiento y respeto. Y espero contar con ellos en futuras ediciones, como es mi intención realizar. También quiero agradecer la ayuda prestada por el laboratorio IPI en la edición del mismo.

Javier Fernández

INDICE

PRÓLOGO.....	XI
1. RESPUESTA INMUNE. LINFOCITOS Y SUS PRODUCTOS.	I
<i>Adolfo Campos.</i>	
2. RESPUESTA INMUNE. INMUNOGLOBULINAS. REGULACIÓN SINTESIS DE IGE.....	11
<i>Gonzalo Rubio.</i>	
3. REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD.....	21
<i>José Miguel Sempere..</i>	
4. HIPERSENSIBILIDAD Y AUTOINMUNIDAD.....	31
<i>Carlos Muñoz.</i>	
5. DIAGNOSTICO DE LAS ENFERMEDADES ALERGICAS: MÉTODOS “IN VIVO”.....	39
<i>Javier Fernández.</i>	
6. DIAGNOSTICO DE LAS ENFERMEDADES ALERGICAS: MÉTODOS “ IN VITRO”.....	45
<i>José Vicente Castelló.</i>	
7. RINITIS ALERGICA.....	53
<i>Vicente Jover y Javier Fernández.</i>	
8. ASMA BRONQUIAL: EPIDEMIOLOGIA Y ETIOPATOGENIA.....	63
<i>Javier Fernández.</i>	
9. ASMA BRONQUIAL: CLINICA Y DIAGNOSTICO.....	69
<i>Javier Fernández.</i>	
10. ASMA BRONQUIAL: TRATAMIENTO.....	75
<i>Carmen Morales..</i>	
11. URTICARIA Y ANGIOEDEMA.....	81
<i>Javier Fernández.</i>	
12. DERMATITIS ATÓPICA Y ALERGIA A ALIMENTOS.....	87
<i>Pablo Gorostiza y José Luis Corrales.</i>	
13. SHOCK ANAFILACTICO.....	95
<i>Víctor Soriano.</i>	
14. VASCULITIS Y OTRAS ENFERMEDADES INMUNOPATOLÓGICAS.....	103
<i>Fernando Parra.</i>	
15. DERMATITIS ALERGICAS DE CONTACTO.....	111
<i>José Luis Corrales.</i>	
16. ALERGIA A MEDICAMENTOS.....	123
<i>Carlos Hernándo de Larramendi..</i>	
17. INTRODUCCIÓN A LA PALINOLOGIA.....	133
<i>Javier Fernández.</i>	
18. ALERGIA POR PICADURAS DE HIMENOPTEROS.....	137
<i>Víctor Soriano.</i>	
19. ASMA PROFESIONAL.....	145
<i>Javier Fernández.</i>	
20. TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES ALERGICAS. INMUNOTERAPIA.....	149
<i>Purificación González</i>	
ANEXO I.....	159
INDICE ANALÍTICO.....	163

RESPUESTA INMUNE: LINFOCITOS T Y SUS PRODUCTOS. OTRAS CÉLULAS LEUCOCITARIAS.

Adolfo Campos

Inmunidad

Inmunidad Innata adquirida: Complemento y Citocinas.

Principales células implicadas en la respuesta Inmune

Macrófagos

Neutrófilos

Eosinófilos

Basófilos y mastocitos

Células NK

Linfocitos T

INMUNIDAD

El concepto de **inmunidad** clásicamente se ha entendido como defensa contra las enfermedades infecciosas. Hoy por inmunidad entendemos **el reconocimiento de lo propio y, la defensa contra lo no propio y contra aquello que siendo propio está alterado.**

Los individuos se defienden de los microorganismos y sustancias extrañas mediante determinados factores como son las barreras físico-químicas, células fagocíticas, eosinófilos, células líticas naturales (NK), y una amplia serie de factores solubles, que en parte depende del propio huésped. Tabla I. A estas defensas, que no son específicas para cada uno de los microorganismos o sustancias extrañas (llamados **antígenos**), se les denomina **Inmunidad Natural o Innata.**

Otras formas de defensa están constituidas por células especiales, llamadas **linfocitos T y B**, y factores solubles (en especial las **inmunoglobulinas/anticuerpos**) que aumentan con cada una de las exposiciones a cada uno de los antígenos. Estas respuestas son específicas para cada antígeno y a estos mecanismos de defensa se les denomina **Inmunidad Adquirida o Específica.**

La respuesta inmune innata amplifica la respuesta inmune adquirida, una vez que se ha entrado en contacto con el antígeno.

Si bien en la respuesta inmune que se produce en un organismo, actúan todos los mecanismos de defensa de forma coordinada, académicamente se pueden distinguir dos tipos de respuesta específica:

- a) La **Inmunidad humoral** mediada por los anticuerpos. Estos son producidos por clones de **linfocitos B** específicos para cada antígeno.
- b) La **Inmunidad celular** mediada por **linfocitos T**. Cada clon de linfocitos es también específico de antígeno.

La **respuesta inmune** tiene varias **características** importantes, como son **especificidad, diversidad, memoria y tolerancia.**

A) ESPECIFICIDAD

Cada clon de linfocitos B es capaz de responder y producir anticuerpos contra un antígeno determinado, pero no frente a otros no relacionados. Por esta razón se dice que el sistema inmune es específico.

La parte más pequeña de un antígeno a la que se une un anticuerpo se denomina **determinante antigénico**. Un anticuerpo producido en respuesta a un estímulo en particular, por ejemplo un virus, no reconoce toda la partícula viral, sino un determinante antigénico, por ejemplo una parte de una de sus proteínas.

B) DIVERSIDAD

Se calcula que el sistema inmune es capaz de producir más de 10^9 tipos distintos de anticuerpos. Cada tipo es producido por un clon de linfocitos B. Este "repertorio" de anticuerpos, que se genera por un mecanismo genético complejo, servirá para reconocer y responder a la mayoría de los determinantes antigénicos a los que un individuo puede exponerse.

C) MEMORIA

La primera vez que el sistema inmune específico responde contra un antígeno lo hace lentamente y con poca intensidad, quedando el Sistema Inmune preparado para exposiciones posteriores del mismo antígeno y entonces la respuesta inmune es más rápida, más intensa y más duradera, es decir es más eficiente.

La memoria inmunológica explica porqué un individuo queda protegido frente a una enfermedad, por ejemplo el sarampión, después de haber superado una primera infección o haber sido vacunado.

D) TOLERANCIA

Por el mismo mecanismo por el que el sistema inmune se hace capaz de responder frente a una gran variedad de antígenos, se generan algunos linfocitos B y T que pueden reconocer componentes del propio organismo. Durante su maduración en la médula ósea o en el timo, sin embargo, estas células son eliminadas o inactivadas. Éste proceso se denomina **Tolerancia**: el sistema inmune "aprende" a reconocer lo que es propio y a no responder agresivamente contra ello. Como consecuencia, todo lo que no sea propio lo considerará, por definición, extraño.

El mecanismo natural de la tolerancia tiene una contrapartida: los trasplantes de órganos pueden ser rechazados por el sistema inmune actuando de manera similar a como actuaría frente a agentes patógenos.

INMUNIDAD INNATA Y ADQUIRIDA

Tabla I Factores de la inmunidad innata

Específicos de huésped	Físicos	Factores antimicrobianos
Especies y razas	Piel y mucosas como barreras, superficies húmedas	Secreciones antibacterianas y antifúngicas de la piel y secreción sebácea
Factores genéticos individuales	Cavidades anatómicas y dispositivos de limpieza como los cilios	Secreciones antibacterianas y antivíricas de las mucosas
Edad		Sustancias antibacterianas de líquidos tisulares
Hormonas		Fagocitosis

COMPLEMENTO

El complemento constituye el principal elemento de defensa en la llamada **Inmunidad Innata** (Tabla I). Está constituido por un conjunto de más de 30 proteínas plasmáticas, que se activan o por estímulos específicos como son los inmunocomplejos, o por estímulos inespecíficos como son los productos bacterianos (Figura I).

Algunas de las proteínas del complemento (C3, C4) son capaces de fijarse sobre las membranas de los microorganismos facilitando su posterior fagocitosis. Otras proteínas (C3a, C4a,

C5a) tienen actividad quimiotáctica atrayendo a las células del sistema fagocítico para que eliminen a los microorganismos indeseados. Por último los componentes C5, C6, C7, C8 y C9 forman un complejo multimolecular, el cual penetra en la membrana de los microorganismos, o de células infectadas por éstos, causando la muerte de los mismos.

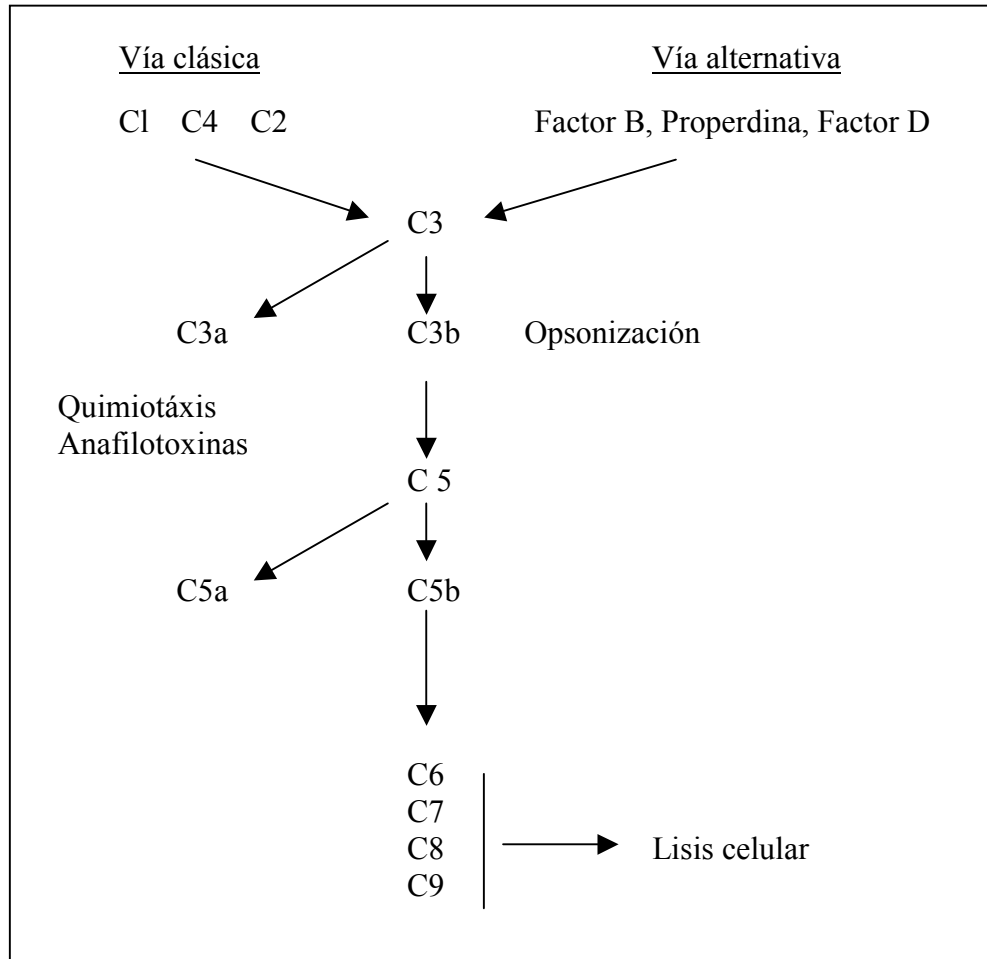


Figura 1. Sistema del complemento

El complemento además participa en la aclaración de los inmunocomplejos circulantes, en la regulación de la respuesta inmune celular y de la producción de anticuerpos.

CITOCINAS

El sistema inmune está constituido por una serie de elementos celulares puestos unos a continuación de otros y comunicados directamente entre sí por contacto celular y de forma indirecta a través de moléculas, factores solubles, que funcionan como hormonas intercelulares.

Estos factores solubles reciben el nombre de **linfocinas, interleucinas o citocinas**, y son los que producen la expansión y la diferenciación de las células estimuladas por el antígeno (Anexo I), constituyendo uno de los principales factores de la **Inmunidad adquirida**, junto con las inmunoglobulinas.

Se entiende por citocina a cualquier mensajero hormonal intercelular, linfocina es una citocina producida por una célula del sistema inmune. Tanto éstas como las anteriores reciben el nombre en función de la actividad que desarrollan. El término interleucina se reserva a aquellas linfocinas cuya secuencia de aminoácidos es conocida.

Las citocinas son proteínas o glicoproteínas secretadas por linfocitos (linfocinas) o monocitos (monocinas) y que tienen su influencia en la división celular, diferenciación, metabolismo, motilidad y en la expresión de funciones efectoras del sistema inmune:

- a. Estimulación del crecimiento y diferenciación de células sanguíneas: IL-3, IL-7, IL-9, IL-11, GM-CSF, G-CSF, M-CSF, eritropoyetina
- b. Intervención en las respuestas inflamatorias: IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-16, TNF- α
- c. Regulación de la respuesta inmune: IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, INF- γ

Al igual que las hormonas, las citocinas ejercen sus funciones biológicas a través de receptores específicos. Las citocinas ejercen sus funciones a muy corta distancia del lugar de la secreción. Muchas citocinas ejercen un efecto paracrino sobre las células vecinas de la célula secretora, al mismo tiempo muchas veces ejercen un efecto autocrino sobre la propia célula secretora. Sin embargo también se ha observado que algunas citocinas ejercen funciones de retrocontrol (feed back) sobre su propia producción.

La función de las citocinas es muy pleiotrópica ya que sus receptores presentes en una amplia gama de células. Cada célula puede interpretar la señal de la citocina de forma diferente, dando lugar a la gran variedad de funciones. Ver anexo I.

La actividad biológica de las citocinas reside en el componente proteico de la misma, si bien el grado de glicosilación va a ser importante en las propiedades farmacocinéticas.

Genéticamente se observan dos grandes patrones en los genes que codifican las citocinas:

- 4 exones y 3 intrones: IL-2, IL-4, IL-5, IL-8, GM-CSF, INF
- 5 exones y 4 intrones: IL-3, IL-6, IL-9 G-CSF

La localización cromosómica se centra en 3 cromosomas:

- Cromosoma 2: IL-1 α , IL-10
- Cromosoma 5: IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, GM-CSF
- Cromosoma 6: TNF- α y TNF- β

CELULAS IMPLICADAS EN LA RESPUESTA INMUNE

MACRÓFAGOS

Son células importantes en la respuesta inmune natural y puesto que son **células presentadoras de antígeno** tienen un papel fundamental en la respuesta inmune adquirida. Tienen un núcleo redondo, oval o dentado y normalmente se observa uno o dos nucleólos.

Su citoplasma contiene gran cantidad de lisosomas y mitocondrias. Después de salir de médula ósea los monocitos se asocian a diversos tejidos realizando funciones específicas y recibiendo una amplia variedad de nombres dependiendo del lugar donde se localizan. Las diversas células derivadas de los monocitos reciben el nombre de Sistema Mononuclear Fagocítico o Sistema Reticuloendotelial. (Tabla 2).

Los macrófagos fagocitan sustancias extrañas, las digieren enzimáticamente y cuando son proteicas presentan fragmentos peptídicos, resultantes de la degradación parcial de las proteínas, asociados a las moléculas de HLA de clase II. Además producen un amplio abanico de sustancias y citocinas inflamatorias amplificando la respuesta inmune específica. (Tabla 3).

NEUTRÓFILOS

Los neutrófilos o **células polimorfonucleares** constituyen el 60-70 % de los leucocitos de sangre periférica. Tienen un citoplasma basofílico con dos grandes grupos de gránulos (Tabla 4) y el núcleo contiene heterocromatina.

Tabla 2. Células del Sistema Mononuclear Fagocítico

<u>Nombre</u>	<u>Localización</u>
Células de Kupffer	Hígado
Células de Langerhans	Piel
Células endoteliales	Sangre y vasos linfáticos
Células gigantes multinucleadas	Granulomas
Células mesangiales	Glomérulo renal
Condroclastos	Cartílago
Histiocitos	Tejido conectivo
Macrófagos alveolares	Pulmón
Macrófagos	Tejido linfoide, pleural, peritoneal, placenta, cavidad pericardial, leche materna
Microglia	Cerebro
Monocitos	Sangre
Osteoclastos	Hueso

Tabla 3. Productos de secreción de los macrófagos

Citocinas: IL-1, IL-6, TNF, INF, PDGF, TGF, CSF, Eritropoyetina
Fibronectina, Trombospondina, Condroitin sulfato
Prostaglandinas, Leucotrienos, Tromboxanos
Proteasas, Ribo- y Deoxyribonucleasas, Lipasas, Mieloperoxidasa, Lisozima
Radicales hidroxilo, Radicales superóxido, Peróxido de hidrógeno, óxido nítrico
Transferrina, Avidina, Apolipoproteína E
Vitamina D3

Tabla 4. Contenido de los gránulos de los neutrófilos

<u>Molécula</u>	<u>Función</u>
Gránulos primarios	
α -Glucuronidasa	Degradar glucurónidos
α -Manosidasa	Degradar manosa
β -Glicerofosfatasa	Romper el ác. fosfórico de ésteres glicerol-fosfato
Catepsinas	Degradar proteínas
Colagenasa	Degradar colágeno
Elastasa	Degradar elastina
Lisozima	Degradar las paredes bacterianas
Mieloperoxidasas	
N-acetil- β -glucosaminidasa	Romper N-acetil- β -glucosamina de las membranas
Proteinasas	Degradar proteínas
Gránulos secundarios	
Citocromo b	Para generar radicales O-
Colagenasa	Degradar colágeno
Lactoferrina	Quelantes de hierro
Lisozima	Degradar las paredes bacterianas

Los neutrófilos son la primera barrera defensiva del organismo que actúa rápidamente fagocitando microorganismos antes que la respuesta de anticuerpos específicos tenga lugar. Además participan en las respuestas efectoras del Sistema Inmune respondiendo a estímulos quimiotácticos y aumentando su capacidad fagocítica al ser activados por citocinas. Los neutrófilos son las células predominantes en las reacciones de inflamación aguda.

EOSINÓFILOS

Los eosinófilos representan el 3% de todos los leucocitos. Son células con el núcleo bilobulado o dentado. El citoplasma de estas células contiene gránulos específicos (Tabla 5). Su membrana se caracteriza por tener receptores para el fragmento Fc de las inmunoglobulinas IgG, IgA e IgE así como receptores para los fragmentos C1q, C3b y C5a del complemento.

Los eosinófilos tienen un papel importante en la defensa contra células eucariotas parásitas, como los helmintos. Así mismo, intervienen en una amplia variedad de mecanismos inflamatorios a través del contenido de los gránulos citoplásmicos y del reclutamiento de otras células inflamatorias mediante la liberación de factores solubles.

Tabla 5. Contenido de los gránulos de los eosinófilos

<u>Molécula</u>	<u>Función</u>
Hidrolasas lisosomales	Degradar moléculas
Lisofosfolipasas	Degradar fosfolípidos de membrana
Neurotoxinas	Ribonucleasas
Proteína básica principal	Toxicidad para células eucariotas
Proteínas catiónicas	Ribonucleasas
Toxicidad para células eucariotas y procariotas	

BASÓFILOS Y MASTOCITOS

Los basófilos constituyen el 1% de los leucocitos de sangre periférica. Suelen verse oscurecidos por el acumulo de gránulos. En tejidos como la lámina propia, tracto respiratorio, mucosa gastrointestinal y cavidad peritoneal, entre otros, hay células muy similares a los basófilos cuyas diferencias esenciales residen en el contenido de los gránulos (Tabla 6). Ambas células expresan en su membrana receptores para el fragmento Fc de la IgE.

Tabla 6. Contenido de los gránulos de los basófilos y de los mastocitos.

Basófilos	Mastocitos	
β-glucuronidasa	si	no
Carboxipeptidasas	no	si
Catepsina	si	si
Condrotin sulfato	si	si
Elastasa	si	no
Hidrolasas ácidas	no	si
Histamina	si	si
Lisofosfolipasas	si	no
Proteasas neutras	si	si
Proteína básica principal	si	no

CÉLULAS NK

Las células NK derivan de médula ósea, al parecer del mismo precursor que los linfocitos T pero sufren maduración extratímica. Morfológicamente son **Linfocitos Grandes Granulares**. La denominación NK (Natural Killer) o células líticas naturales, hace referencia a que estas células muestran actividad citotóxica frente a algunas células tumorales y células infectadas por virus.

A diferencia de los linfocitos T citotóxicos, no requieren una exposición previa a la célula a lisar ni expresar moléculas HLA de clase I. Unas células requieren la presencia de anticuerpos unidos a la célula diana y otras no. Las células NK que expresan receptores para el fragmento Fc de la IgG, utilizan a ésta como puente entre ellas y la célula diana para ejercer su actividad citotóxica. Por el momento se desconoce si las células NK tienen receptor específico distribuido clonalmente.

LINFOCITOS T

Aquellos linfocitos inmaduros que tras salir de la médula ósea entran en el timo (**timocitos**), o bien mueren, o bien maduran hacia linfocitos T y migran hacia la sangre y los órganos linfoides periféricos. Los timocitos que maduran a linfocitos T serán aquellos que por una parte, son capaces de interactuar con moléculas del sistema HLA de clase I o II, y que por otra, no reconocen péptidos propios ya que en éste caso serían autorreactivos. Los timocitos que no cumplen estos dos criterios, que en la práctica son la mayoría, morirán sin llegar a madurar. (Figura 2).

De manera análoga a como los linfocitos B tienen inmunoglobulinas de membrana que funcionan como receptor de antígeno, los linfocitos T expresan un receptor antigénico característico. Cada clon celular expresa un receptor antigénico exclusivo. El receptor antigénico de los linfocitos T (TCR) tiene la peculiaridad de reconocer antígenos extraños no en forma libre, sino como pequeños péptidos físicamente asociados a moléculas del HLA presentes en la membrana de otras células. Al tener lugar el reconocimiento TCR-péptido/HLA, el linfocito T inicia su activación y lleva a cabo su función efectora.

Además del TCR, los linfocitos T tienen dos importantes moléculas accesorias que se expresan de manera excluyente: CD4 y CD8. Los linfocitos T CD4⁺ reconoce péptidos antigénicos asociados a las moléculas de HLA de clase II, que se expresan en linfocitos B, macrófagos y otras células que se denominan **presentadoras de antígeno**.

Las células presentadoras se especializan en presentar los antígenos, que captan del medio extracelular, a los linfocitos T CD4⁺ que decidirán finalmente si los péptidos son propios o proceden de proteínas extrañas (toxinas, microorganismos,...). En este último caso los linfocitos T CD4⁺ se activarán y secretarán **citocinas** que sirven para regular la función de otros linfocitos y de diversos tipos de células. Al mismo tiempo expresan en membrana receptores para citocinas, incluso para las mismas que secretan, y moléculas para interactuar con linfocitos B e inducir su diferenciación a células plasmáticas, entre las que destaca CD40L, que interactúa específicamente con CD40. Por todas estas razones, los linfocitos T CD4⁺ se denominan **linfocitos T cooperadores**.

Los linfocitos T CD8⁺ reconoce péptidos antigénicos en asociación con las moléculas de HLA de clase I, que se expresan en todas las células del organismo exceptuando los eritrocitos. La función de las moléculas HLA de clase I es presentar péptidos procedentes de proteínas intracelulares. Las células infectadas por virus o que han sufrido transformación tumoral, presentarán péptidos que serán reconocidos como extraños por los linfocitos T CD8⁺. Al activarse, estos linfocitos adquieren la capacidad de lisar a la célula que presenta los péptidos extraños. Por esta razón los linfocitos T CD8⁺ se denominan **linfocitos T citotóxicos**. Los linfocitos T citotóxicos constituyen un arma relativamente eficaz para proteger al organismo de la diseminación de infecciones virales y para eliminar células tumorales, situaciones en las que los anticuerpos son mucho menos eficaces.

Los linfocitos T expresan también otras moléculas, que se denominan **accesorias o coestimuladoras**, y que sirven para interactuar con mayor firmeza con linfocitos B, macrófagos u otras células y para contribuir a la activación de los propios linfocitos T.

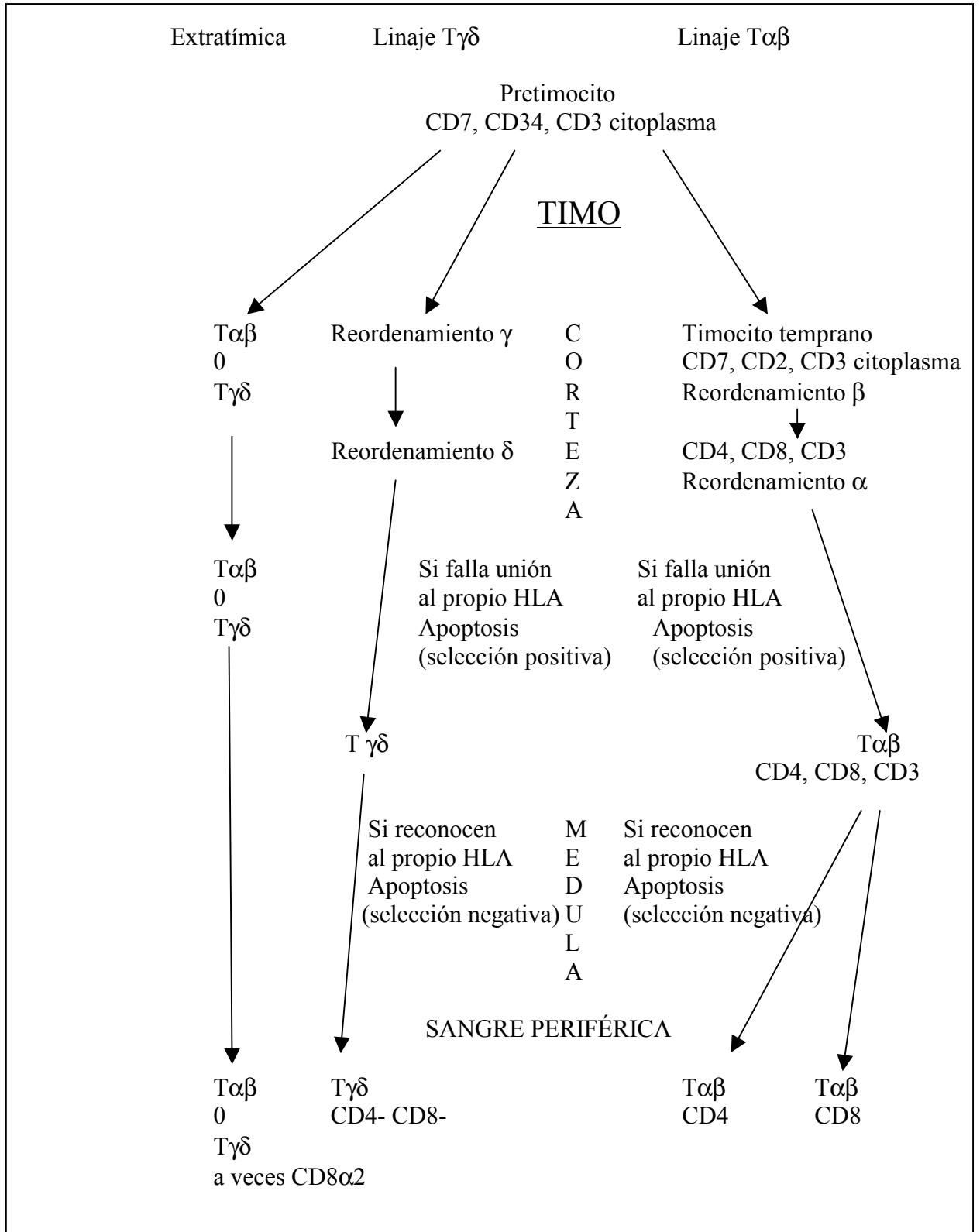


Figura 2. Diferenciación de los linfocitos T

Para que un linfocito T se active mediante la unión de su TCR al antígeno unido al MHC, es necesario la presencia de estímulos adicionales. Por una parte se requiere que las proteínas coestimuladoras, interactúen con sus ligandos respectivos en las células presentadoras de antígeno. Entre estas moléculas están: CD2, CD5 y especialmente CD28, cuyo ligando es la molécula CD80

anteriormente nombrada. Además, se requiere que la célula presentadora de antígeno libere IL-1. Los linfocitos T al activarse liberan IL-2 y expresan el antígeno de diferenciación CD25. La IL-2 actúa como **factor autocrino** induciendo la proliferación de los linfocitos T activados.

Los linfocitos T cooperadores tras activarse y diferenciarse se dividen en dos subpoblaciones en función de las citocinas que producen. Los **linfocitos Th1** se caracterizan por sintetizar INF- γ e IL-2 y los **linfocitos Th2** por sintetizar IL-4 e IL-13 entre otras citocinas (Figura 3). Existe una alta proporción de linfocitos T no clasificables ya que producen un patrón mixto de producción de citocinas.

El que un linfocito se diferencie a Th1 o Th2 depende de los estímulos que recibe de la célula presentadora de antígeno y de otros linfocitos. Un linfocito T que reconoce al antígeno unido al MHC libera IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, INF- γ y GM-CSF denominándose Th0. La presencia de INF- γ y/o IL-12 hace que se diferencie en Th1, en cambio la presencia de IL-4 hace que se diferencie en Th2.

La función más importante de los linfocitos Th1 es la activación de los macrófagos. La función de los linfocitos Th2 es activar a los linfocitos B.

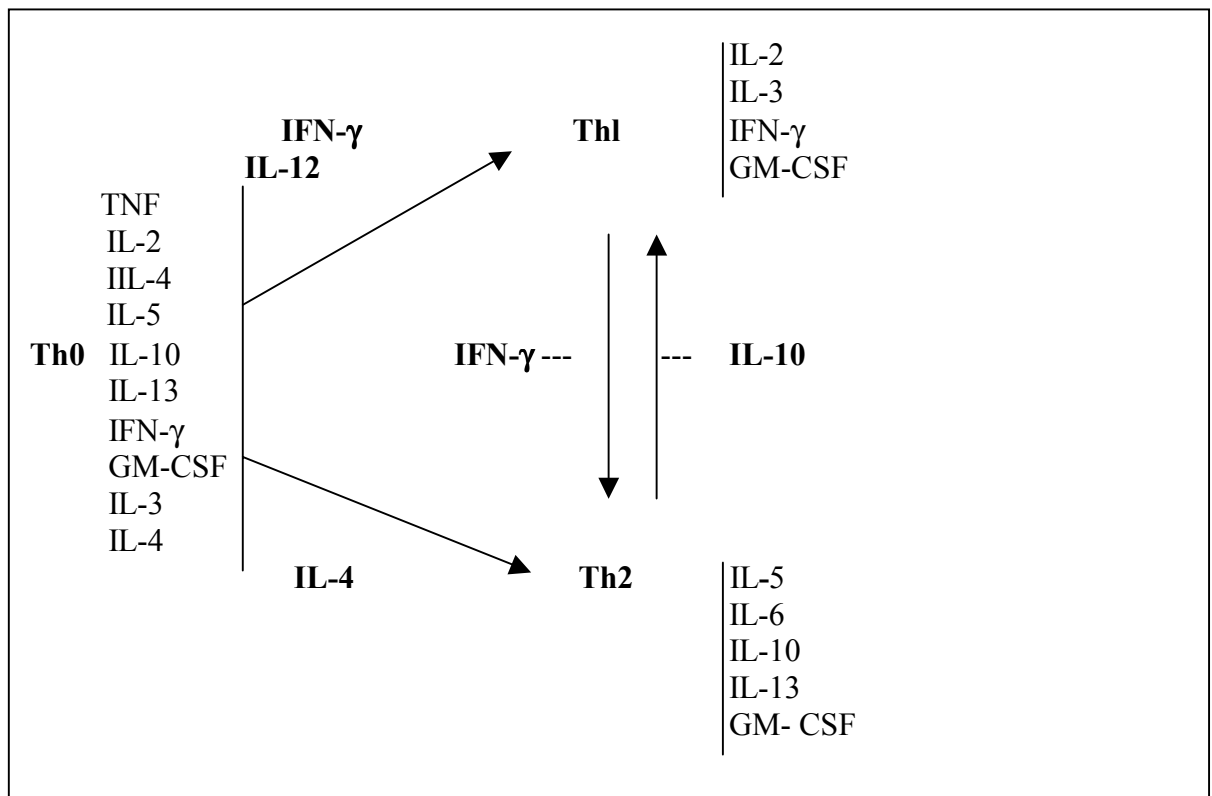


Figura 3. Producción de citocinas por diversas poblaciones de linfocitos T

REFERENCIAS

Abbas A.K., Lichtman A.H., Pober J.S. Inmunología Celular y Molecular. Segunda Edición. Interamericana, Mc Graw-Hill, Madrid 1995.

Mygind N, Dahl R, Pedersen S & Thestrup-Pedersen K. Essential allergy. Second edition. Backwell Science Ltd., Oxford, 1996.

LINFOCITOS B. REGULACIÓN DE LA SÍNTESIS DE INMUNOGLOBULINAS.

Gonzalo Rubio

Linfocitos B

Inmunoglobulinas

Interacción antígeno-anticuerpo

Funciones de los anticuerpos

Generación de la diversidad de anticuerpos

Receptor antigénico del linfocito B y selección del repertorio

Respuesta primaria y secundaria. Cambio de isotipo

Regulación de la síntesis de inmunoglobulinas.

Regulación de la síntesis de IgE en atópicos.

Activación de linfocitos T. Subpoblaciones TH1 y TH2

LINFOCITOS B

Los linfocitos B son células que se originan y maduran en la médula ósea y que se caracterizan por sintetizar **inmunoglobulinas** (anticuerpos). Para llevar a cabo su función en el sistema inmune, reconocen específicamente antígenos por medio de un receptor de membrana constituido precisamente por inmunoglobulinas. Los linfocitos B expresan MHC (Complejo Mayor de Histocompatibilidad) de clase II y son, por tanto, APC (Células presentadoras de antígeno) eficaces. Después de procesar el antígeno, lo presentan a linfocitos T CD4 y reciben de éstos varias señales activadoras. El resultado final es su diferenciación en **células plasmáticas**, que secretan anticuerpos al medio de la misma especificidad por antígeno que los que inicialmente expresaba el linfocito B en su receptor.

INMUNOGLOBULINAS

Desde un punto de vista bioquímico, las inmunoglobulinas son glucoproteínas que migran en las fracciones beta y gamma del suero. Están formadas por la unión de cuatro cadenas polipeptídicas: dos cadenas pesadas (H) y dos ligeras (L), idénticas entre sí (**Figura 1**). Las cadenas están compuestas por dominios repetidos (4 ó 5 las pesadas y 2 las ligeras) de 110 aminoácidos cada uno, de estructura globular, conteniendo un puente disulfuro intracatenario. Este tipo de estructura se denomina **dominio inmunoglobulina** y se encuentra también en otras moléculas de gran importancia inmunológica como son las del MHC, el TCR (Receptor células T) y moléculas implicadas en adhesión celular.

Cada inmunoglobulina tiene dos lugares idénticos de unión de antígeno, formado cada uno por el dominio N-terminal de una cadena H y el de una L. Al comparar las secuencias de aminoácidos de inmunoglobulinas distintas se observa una gran variabilidad concentrada precisamente en esta zona, por ello se denominan dominios variables (VH y VL de la Fig. 1). El conjunto de regiones variables de una inmunoglobulina recibe el nombre de **idiotipo**. Las diferencias aminoacídicas entre distintos idiotipos son la base molecular del reconocimiento de antígenos distintos. En los restantes dominios de cadenas pesadas y ligeras se observan únicamente diferencias de secuencia puntuales, por ello se denominan dominios constantes. Estas pequeñas diferencias determinan el **isotipo** o lo que es lo mismo, las clases y subclases de cadenas pesadas y ligeras. Hay dos isotipos de cadenas ligeras (κ y λ) y nueve de cadenas pesadas ($\gamma 1, \dots, \gamma 4, \alpha 1, \alpha 2, \mu, \delta, \epsilon$). El hecho de que la cadena ligera sea κ o λ no confiere diferencias funcionales conocidas, pero el isotipo de cadena pesada es lo que determina el isotipo final de la inmunoglobulina, dando lugar a IgG1-4, IgM etc. (**Tabla I**).

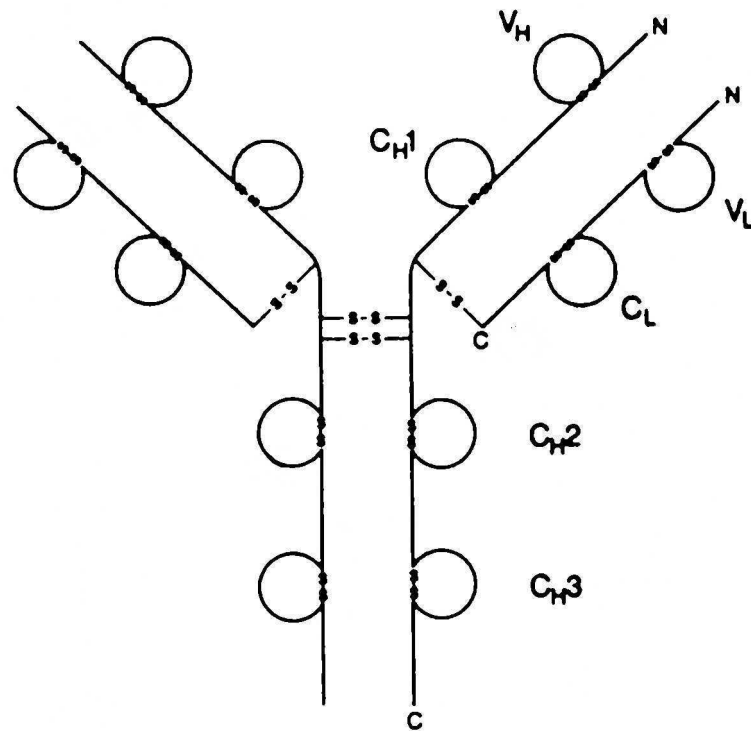


Figura 1. Estructura general de las inmunoglobulinas. Se indican los dominios variables (V_H y V_L) y constantes (C_H y C_L) de las cadenas pesadas y ligeras y la posición de los puentes disulfuro.

El isotipo no afecta a la unión del antígeno, sino que es responsable de las propiedades efectoras del anticuerpo, concretamente la "mitad" C-terminal, también llamada **F_c**, como fijar complemento y unirse a receptores que diversas células tienen en su membrana, como neutrófilos o mastocitos (RF_c).

I. Unión antígeno-anticuerpo

La capacidad de un antígeno para inducir la producción de inmunoglobulinas se denomina **inmunogenicidad**. Las proteínas son, en general, las sustancias más inmunogénicas. Por el contrario, los lípidos puros, los ácidos nucleicos puros y los mono- oligo- y muchos polisacáridos son inmunógenos muy pobres, aunque pueden inducir anticuerpos al unirse de manera natural o artificial a proteínas.

La zona de un antígeno a la que se une un anticuerpo se denomina **epítipo** o **determinante antigénico**. Un antígeno normalmente contiene varios epítipos distintos entre sí y, por tanto, puede unir varios anticuerpos distintos. La unión antígeno-anticuerpo está mediada por interacciones hidrofóbicas, de Van der Waals y otras interacciones débiles de tipo no covalente, aunque debido a su efecto cooperativo, la energía total de la unión es fuerte. Las moléculas de IgA e IgM pueden unirse formando dímeros y pentámeros respectivamente con lo que se multiplica su capacidad para unir epítipos y aumentan sus capacidades efectoras.

TABLA 1. Propiedades de las inmunoglobulinas.

Ig	H	FORMA SECRETADA	KDa	mg/ml SUERO	FIJA COMPLEMENTO	ACTIV. OPSONIZANTE	PRESENTE EN SECRECIONES	RfC EN MASTOCITOS Y BASÓFILOS
IgG1	γ 1	Monómero	150	9	++	++	-	-
IgG2	γ 2	Monómero	150	3	+	-	-	-
IgG3	γ 3	Monómero	170	1	+++	+	-	-
IgG4	γ 4	Monómero	150	0.5	-	+	-	-
IgA1	α 1	Monómero Dímero Trímero	150 300 400	3	-	+	++	-
IgA2	α 2	Monómero Dímero Trímero	150 300 450	0.5	-	+	++	-
IgM	μ	Pentámero	950	1.5	+++	-	-	-
IgD	δ	Monómero?	180	0.03	-	-	?	-
IgE	ϵ	Monómero	190	$5 \cdot 10^{-5}$	-	-	+/-	++

2. Funciones de los anticuerpos

Las inmunoglobulinas secretadas por las células plasmáticas pueden unirse a antígenos libres y cumplir varias funciones protectoras para el organismo. En el caso de que el antígeno sea una toxina o que se trate de virus o bacterias intracelulares, pueden neutralizar su capacidad tóxica o infectiva impidiendo su interacción con receptores celulares. Cuando se trate de microorganismos extracelulares pueden inducir la fijación de complemento y favorecer su fagocitosis por neutrófilos o macrófagos.

En algunas ocasiones, la respuesta de anticuerpos puede producir reacciones de hipersensibilidad que dañan los tejidos. Por ejemplo, un 10% de los individuos producen cantidades altas de IgE al exponerse a algunas proteínas comunes en el ambiente que son inocuas para los demás, es el caso de proteínas de ácaros o de pólenes. Por distintos mecanismos, los niveles altos de IgE específica se asocian a una serie de enfermedades denominadas atópicas. La IgE se fija por su extremo Fc a receptores de mastocitos y basófilos, donde permanece capaz de unir antígeno. Al tener lugar una nueva exposición, los mastocitos y basófilos liberan mediadores vasoactivos que desencadenan reacciones de hipersensibilidad inmediata o alérgicas (Capítulo III). Los antígenos que se relacionan con enfermedades alérgicas se denominan alérgenos. También la IgE puede unirse a células de Langerhans epidérmicas y captar alérgenos que posteriormente serán presentados a linfocitos T. Las citocinas liberadas por estos linfocitos T pueden ser importantes en la patogénia de la dermatitis atópica.

3. Generación de la diversidad de anticuerpos

El sistema inmune dispone de un repertorio de inmunoglobulinas capaces de interactuar con un gran número de estructuras químicas diferentes. Se calcula que existen más de 10^{10} clones de linfocitos B de especificidad distinta. La base de tanta diversidad (se dispone de Ac. capaces de reconocer incluso compuestos sintéticos que son inexistentes en la naturaleza) reside en que la secuencia aminoacídica de las cadenas pesadas y ligeras está codificada por varios segmentos génicos que

se ensamblan secuencialmente, y para cada uno de ellos hay varias alternativas posibles. En la **Figura 2** se representa el mecanismo de reordenamiento que se produce para la síntesis de las cadenas pesadas (las cadenas ligeras sufren un proceso muy similar). El dominio variable de las cadenas pesadas está codificado por tres segmentos -V, D y J (V y J las ligeras). En el DNA que codifica las cadenas pesadas se dispone de más de 50 segmentos V distintos, 30 D y 6 J, colocados unos a continuación de otros, separados por DNA no codificante. A continuación de éstos se disponen los segmentos que codifican para el resto de la cadena, es decir, toda la parte constante. Se dispone de 9 segmentos constantes -C μ , C δ ,...C α 2- uno por cada isotipo. Durante la ontogenia de los linfocitos B, el DNA que codifica los distintos segmentos, situado en el cromosoma 14, sufre un reordenamiento de modo que aleatoriamente unos segmentos se colocan a continuación de otros, constituyendo genes funcionales. En este proceso de reordenación, un segmento D al azar se yuxtapone a un J al azar y el conjunto DJ a uno al azar de los V. Los segmentos V, D y J restantes se cortan y se degradan, quedando una secuencia VDJ que se transcribe junto con los segmentos C. El RNA primario transcrito sufre splicing -escisión intrónica- perdiéndose todos los segmentos C excepto C μ en unos casos y C δ en otros, con lo que quedan mRNAs que se traducirán para dar lugar a las cadenas peptídicas μ y δ . Un punto importante es el hecho de que las uniones D-J y V-J son imprecisas, en el sentido en que durante el reordenamiento se pueden quitar y poner un número corto pero variable de nucleótidos al azar. Esto supone una variabilidad adicional, de modo que incluso cadenas pesadas que han reordenado el mismo juego VDJ pueden servir para reconocer epítomos distintos.

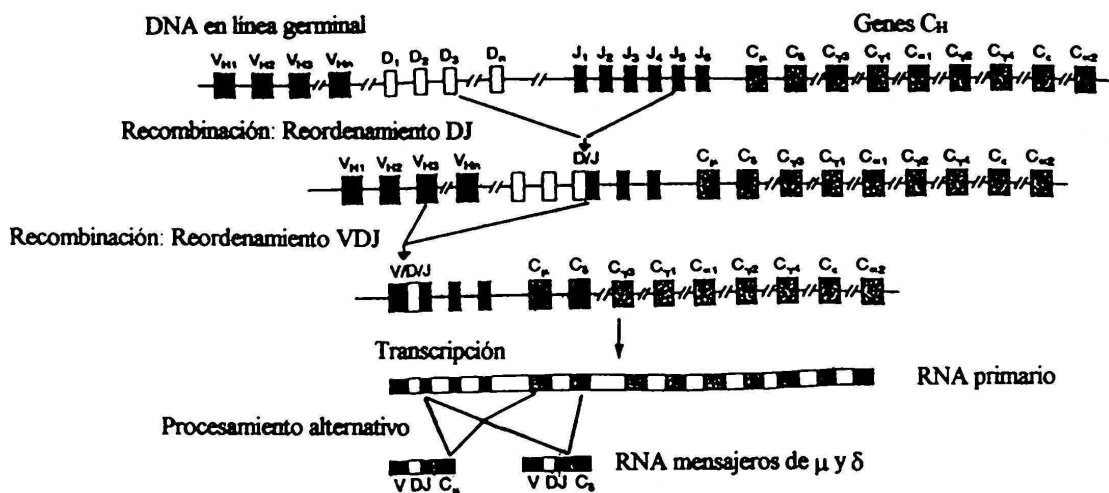


Figura 2. Organización genética de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas y mecanismo de generación de diversidad. Se dispone de múltiples genes V, D y J, que se reordenan al azar dando lugar a la secuencia que codifica la región variable. Las cadenas ligeras se localizan en cromosomas distintos pero se organizan y reordenan de manera similar.

Una vez que en los linfocitos B inmaduros están sintetizando las cadenas pesadas μ , se reordena una de las ligeras al azar, κ y λ , por un mecanismo de reordenamiento muy similar. Las cadenas ligeras sintetizadas se unirán covalentemente a las pesadas, formando el tetrámero 2H idénticas - 2L idénticas y el conjunto se expresa en la membrana dando lugar al receptor antigénico del linfocito B. Puesto que todas las células B descendientes de una célula que ha reordenado, es decir, el clon, tendrán la misma reordenación VDJ, ya que se pierden los restantes V D y J, estas células tendrá toda su vida la misma especificidad a la hora de reconocer un determinante antigénico. Esta mono-especificidad está también preservada por el hecho de que sólo uno de los dos cromosomas del par reordena de manera

productiva uno de los dos cromosomas 14 para la cadena H y uno de los cromosomas 2 ó 22 para la L. La parte constante, sin embargo, puede cambiar posteriormente, pasándose por ejemplo de μ a ϵ si se recibe la estimulación adecuada de los LT.

Las cadenas H que sintetizan los linfocitos B contienen una secuencia, denominada transmembrana, en su extremo C terminal que permite que las inmunoglobulinas ensambladas se anclen en la membrana. Cuando los linfocitos B se diferencian en células plasmáticas el RNA que codifica las cadenas pesadas es en esta ocasión procesado de manera distinta, de modo que en lugar de la secuencia transmembrana se incluye una cola hidrofílica. De esta manera las inmunoglobulinas sintetizadas por las células plasmáticas se secretan.

RECEPTOR ANTIGÉNICO DEL LINFOCITO B Y SELECCIÓN DEL REPERTORIO

Los linfocitos B que circulan en sangre portan IgM e IgD en su membrana formando la parte fundamental de un receptor antigénico exclusivo denominado BCR (B Cell Receptor). A diferencia de los linfocitos T el BCR puede unir antígenos solubles, sin necesidad de que vayan asociados a moléculas presentadoras MHC. El BCR está formado por un grupo de moléculas de las cuales las inmunoglobulinas sirven para reconocer específicamente el antígeno mientras que las moléculas asociadas, **CD79a** y **CD79b** y otras moléculas accesorias, sirven para transducir la señal de ese reconocimiento al interior celular. El proceso desencadena la formación de segundos mensajeros y la activación final de factores de transcripción que actuarán sobre los genes que regulan la entrada en mitosis, la proliferación celular y la síntesis de inmunoglobulinas.

El hecho de que todos los BCR que expresa un linfocito B sean idénticos hace que cada clon de linfocitos B sea monoespecífico, es decir, capaz de reconocer sólo antígenos que presenten un determinante antigénico concreto o de estructura muy similar. Como consecuencia, frente a un antígeno -por ejemplo una proteína de ácaros *D. pteronyssinus*- se producirá la activación de un grupo de clones B, tan amplio y diverso como complejo sea el antígeno desencadenante, y finalmente la secreción de una mezcla de anticuerpos reactivos frente a los distintos determinantes del antígeno. Algunos de estos anticuerpos pueden unirse también a antígenos relacionados, por ejemplo a proteínas del ácaro *D. farinae*, por el hecho de que muestren determinantes antigénicos similares o idénticos a *D. pteronyssinus*. Este último fenómeno se denomina **reactividad cruzada** y es frecuente en las respuestas inmunes.

Las consecuencias para el linfocito B de la interacción del BCR con antígeno dependen fundamentalmente del estado de madurez y de las señales recibidas de los linfocitos T. Para una célula B inmadura que aún no ha abandonado la médula ósea, la interacción con antígeno supone su eliminación -**delección clonal**- con la finalidad de eliminar clones autorreactivos (que reconozcan moléculas normales propias del organismo). Los linfocitos B ya maduros que interaccionan en periferia con el antígeno y reciben la cooperación de los linfocitos T podrán proliferar y diferenciarse en células plasmáticas o en linfocitos B de memoria. En este último caso su BCR puede contener inmunoglobulinas de isotipos distintos de IgM e IgD. En general, los linfocitos B que interaccionen con antígeno pero no reciban la colaboración de los linfocitos T sufrirán **anergia** (quedarán incapacitados para responder). Todo ello tiene la finalidad de evitar en lo posible la producción de autoanticuerpos (ver capítulo IV) o de anticuerpos de manera no regulada. Por otro lado, la intervención de los linfocitos T supone un seguro adicional y una adaptación para dificultar el escape por la frecuente mutación antigénica de los microorganismos.

RESPUESTA PRIMARIA Y SECUNDARIA. CAMBIO DE ISOTIPO

Los linfocitos B (LB) vírgenes sintetizan únicamente IgM e IgD. Después de interaccionar con antígeno y recibir la colaboración de los linfocitos T, dan lugar por una parte a células plasmáticas secretoras de IgM, que se localizan mayoritariamente en la médula ósea, y por otra a células B que permanecerán en los folículos de ganglios y bazo formando centros germinales. Estos linfocitos B sufren

un nuevo reordenamiento génico que esta vez afecta a los segmentos C. El complejo VDJ se yuxtapone a un C distinto de $C\mu$ y $C\delta$, por ejemplo γI o ϵ , cortándose y degradándose los segmentos intermedios. Esto supone perder la capacidad de producir IgM e IgD y adquirir la de producir en este caso IgG1 o IgE, manteniendo siempre la misma reordenación VDJ inicial. Este proceso recibe el nombre de **cambio de isotipo (switch)**. Inmunoglobulinas con la misma región variable pero distinto isotipo reconocerán los mismos determinantes antigénicos pero tendrán distintas propiedades y desempeñarán funciones distintas en el sistema inmune.

Mientras los LB están en los centros germinales tiene lugar un proceso de hipermutación aleatoria de los segmentos V que ya habían sido reordenados. Los mutantes de mayor afinidad por el antígeno son seleccionados gracias a que las células foliculares dendríticas de los centros germinales retienen antígeno y lo muestran a los LB. De esta manera, al proliferar las células de mayor afinidad, las inmunoglobulinas que se producen tras una nueva exposición a antígeno tendrán mayor afinidad que la IgM que se produjo inicialmente, además de distinto isotipo. Este proceso se denomina **maduración de la afinidad**.

Los LB que sufren maduración de la afinidad y cambio de isotipo darán lugar a células plasmáticas, que migran a médula ósea, o **células B de memoria** que tienen una vida media más larga (meses-años) y podrán diferenciarse en células plasmáticas en futuras exposiciones al antígeno.

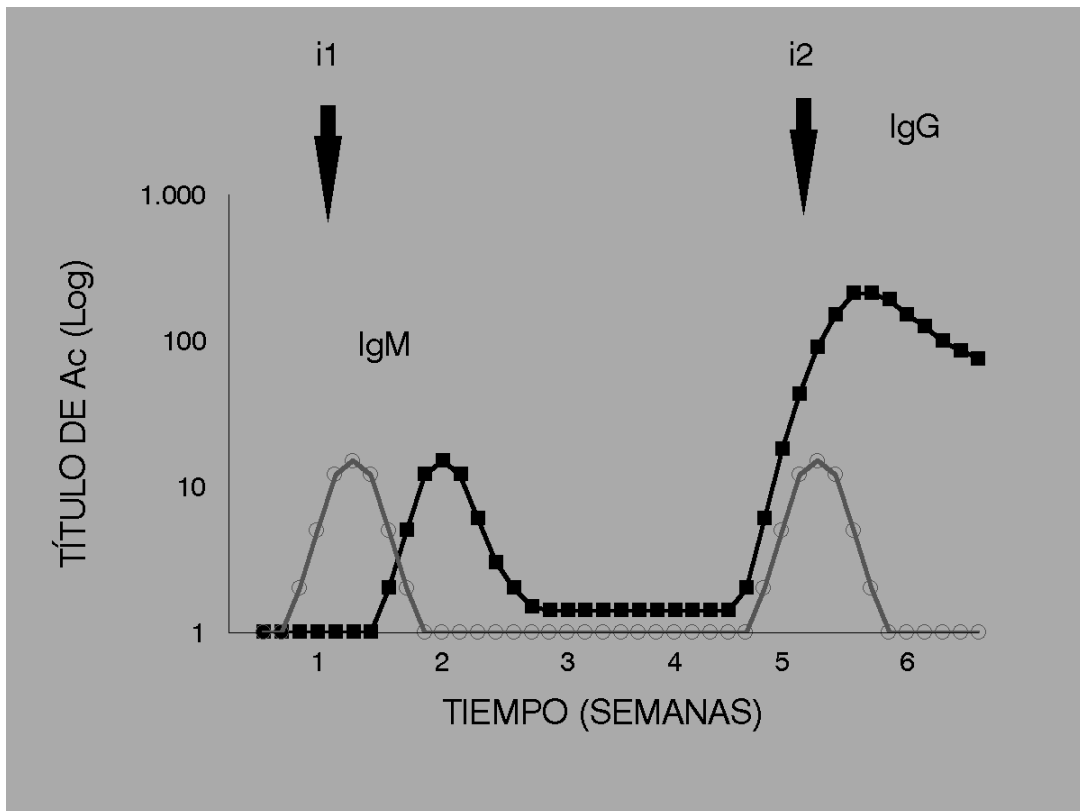


Figura 3. Respuestas primaria y secundaria de anticuerpos a un antígeno T-dependiente convencional. Las inmunizaciones primera (i1) y segunda (i2) se indican con flechas.

La respuesta de anticuerpos que tiene lugar tras una primera exposición al antígeno se caracteriza por ser mayoritariamente de IgM y tener una duración corta. Ésta se llama **respuesta primaria (Figura 3)**. La respuesta que tiene lugar tras una segunda o sucesivas exposiciones - **respuesta secundaria**- se caracteriza por ser llevada a cabo por células B que han sufrido los procesos de maduración antes descritos. Ésta es la base celular de la memoria inmunológica. La respuesta secundaria se caracteriza en consecuencia por el predominio de isotipos distintos de IgM,

fundamentalmente IgG, además de ser más rápida, potente, duradera y tener los anticuerpos una afinidad mayor por antígeno.

Ciertos antígenos pueden inducir la diferenciación de linfocitos B sin participación de los T. Estos antígenos, que se denominan **T-independientes**, suelen ser lipopolisacáridos o polisacáridos bacterianos, en general conteniendo epítomos muy repetitivos. Se caracterizan por inducir exclusivamente respuestas de tipo primario, aunque los niveles de IgM se mantienen altos más tiempo, y por no conferir memoria inmunológica. Un buen ejemplo son los polisacáridos del meningococo tipo C que se emplean como vacuna.

REGULACIÓN DE LA SÍNTESIS DE INMUNOGLOBULINAS

Para elaborar una respuesta de anticuerpos, se necesita que los linfocitos B interactúen con el antígeno, pero además que reciban varios tipos de señales procedentes de los linfocitos T. Estos linfocitos T, que han de ser específicos para el mismo antígeno, han de ser previamente activados por células presentadoras. El proceso se detalla a continuación.

Tras penetrar en el organismo, los antígenos (microorganismos, productos bacterianos...) son transportados a través de los vasos linfáticos o la sangre hasta los ganglios o el bazo respectivamente. Una vez en el tejido linfoide, son capturados por células presentadoras de antígeno (APC) que se encargarán de procesarlo y presentarlo a los linfocitos T CD4. En la piel y mucosas también se localizan abundantes APC que captan y transportan los antígenos a los tejidos linfoides. Además de presentar antígeno a los linfocitos T específicos, las APC dan señales coestimuladoras para que el linfocito T se active. La más importante es la interacción de CD80 de la APC con CD28 de los linfocitos T. Los linfocitos B, que unen antígeno a través de su BCR, actúan también como APC, aunque es más frecuente que la activación inicial de los linfocitos T la lleven a cabo otras como las células de Langerhans o los macrófagos. En todo caso, el resultado es la activación y proliferación de los linfocitos T específicos, que se diseminan por el organismo para ejercer su acción efectora. Los linfocitos T activados expresan característicamente en membrana CD154 (antes denominado CD40L), que tendrá una especial importancia en su interacción con los linfocitos B.

En paralelo, los linfocitos B, a través de su receptor de membrana, reconocen al antígeno. La interacción con antígeno da al linfocito B la primera señal de activación y le induce a expresar en su membrana receptores para citocinas. Al comportarse como APCs procesan el antígeno y presentan sus péptidos unidos a MHC-II. Aquellos linfocitos T CD4 que tengan un TCR capaz de interactuar con suficiente afinidad con alguno de los complejos péptido-MHC II en particular, establecerán un contacto íntimo con los linfocitos B facilitado por moléculas de adhesión de ambas células. En esta interacción el linfocito B recibe dos tipos de estímulos complementarios:

- a) La molécula CD154 que se está expresando en la membrana del linfocito T activado interacciona con CD40 del linfocito B.
- b) Los linfocitos T activados liberan citocinas que alcanzan concentraciones altas en la interfase T-B. Entre las citocinas secretadas destaca la IL4 (producida por los TH2), que es en gran parte responsable de la proliferación de los linfocitos B.

El resultado final es la diferenciación del linfocito B en células especializadas -células plasmáticas-, que migrarán a médula ósea y tras interactuar con distintos componentes del estroma secretarán activamente anticuerpos. Las inmunoglobulinas secretadas que aparecen libres en plasma tienen lógicamente la misma especificidad antigénica que inicialmente reconoció al antígeno formando parte del BCR. Otras citocinas producidas por los TH1 y TH2 inducirán el cambio de isotipo. Aunque no está totalmente aclarado, se admite que: la presencia de IL-4 o IL-13 (TH2) induce cambio de isotipo y secreción de IgE, IL-10 (TH2) induce por su parte IgG1, IgG3 e IgA1, y TGF- β (TH1, TH2) induce la de IgA2.

Todo este proceso requiere un cierto tiempo, de modo que hasta transcurridos 4-6 días desde la primera exposición al antígeno no se pueden detectar anticuerpos en plasma.

Regulación de la síntesis de IgE en atópicos

La regulación de la síntesis de IgE es por sus implicaciones la más estudiada. Los datos disponibles sugieren que, en general, los mecanismos de regulación inmunitarios son idénticos en individuos atópicos y no atópicos. Sin embargo, frente a un número limitado de proteínas inocuas -alergenos-, en atópicos tendría lugar un tipo de respuesta distinto.

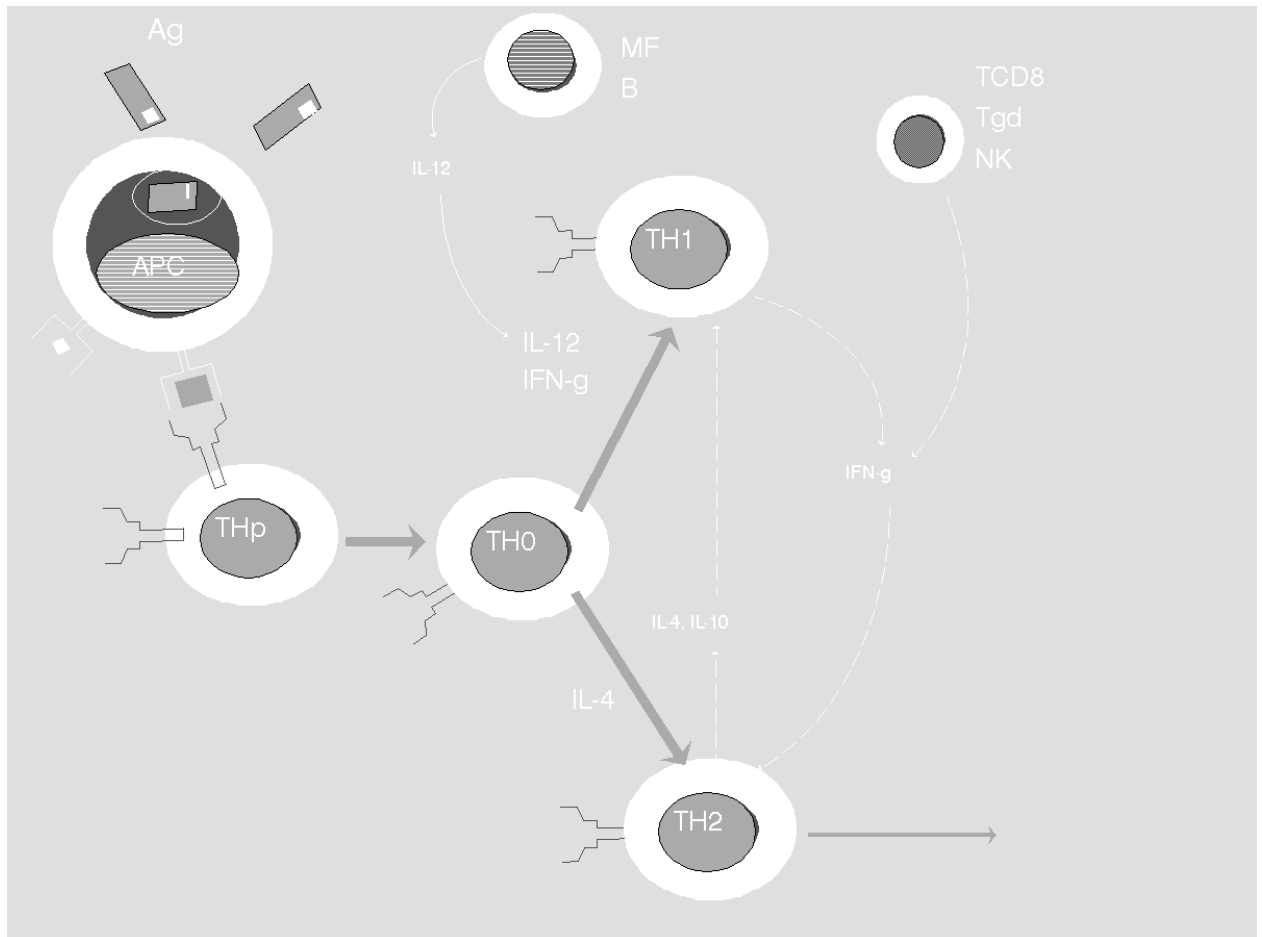


Figura 4 a Regulación de la síntesis de IgE.

APC, célula presentadora de antígeno; TH (p, 0, 1,2), subpoblaciones de linfocitos T cooperadores; B, linfocitos B; CP, células plasmáticas; MF, macrófagos; TCD8, linfocitos T CD8+; Tgd, linfocitos T con cadenas gamma-delta en su receptor antigénico; NK, células natural killer; Ms, mastocitos; Eo, eosinófilos.

Un hecho importante es que linfocitos T específicos frente a alérgenos comunes existen tanto en atópicos como en individuos sanos. Sin embargo, los linfocitos T alérgeno específicos obtenidos de sanos son preferentemente de tipo TH1, mientras que los de atópicos son del tipo TH2. Las citocinas que producen estos linfocitos T pueden ser responsables de las alteraciones inmunológicas que acompañan a la sintomatología de estos pacientes. Así, IL-4 e IL-13 son inductoras de cambio de isotipo a IgE por lo que aumentarán la síntesis de esta inmunoglobulina. Otra citocina TH2, la IL-5, es un factor de diferenciación de eosinófilos y puede ser responsable de la eosinofilia y de la liberación de productos responsables de las reacciones tardías (ver Capítulo III).

Activación de linfocitos T. Subpoblaciones TH1 y TH2

Se ha descrito que células de fenotipo TH2 son las que predomina en las lesiones de pacientes con dermatitis atópica, así como en la mucosa nasal de rinitis alérgica y en el lavado broncoalveolar de asmáticos. Las razones de su reclutamiento o expansión selectiva, o de su pérdida de tolerancia, están en estudio. En el proceso de presentación antigénica y de activación inicial de linfocitos T se condiciona el perfil TH1 o TH2 de la respuesta. En estas etapas, la presencia de niveles altos de IL-4, que induce respuesta TH2, o la ausencia de unos niveles adecuados de IL-12 y/o IFN- γ , que inducen TH1, podrían tener un papel importante (**Figura 4 a y b**).

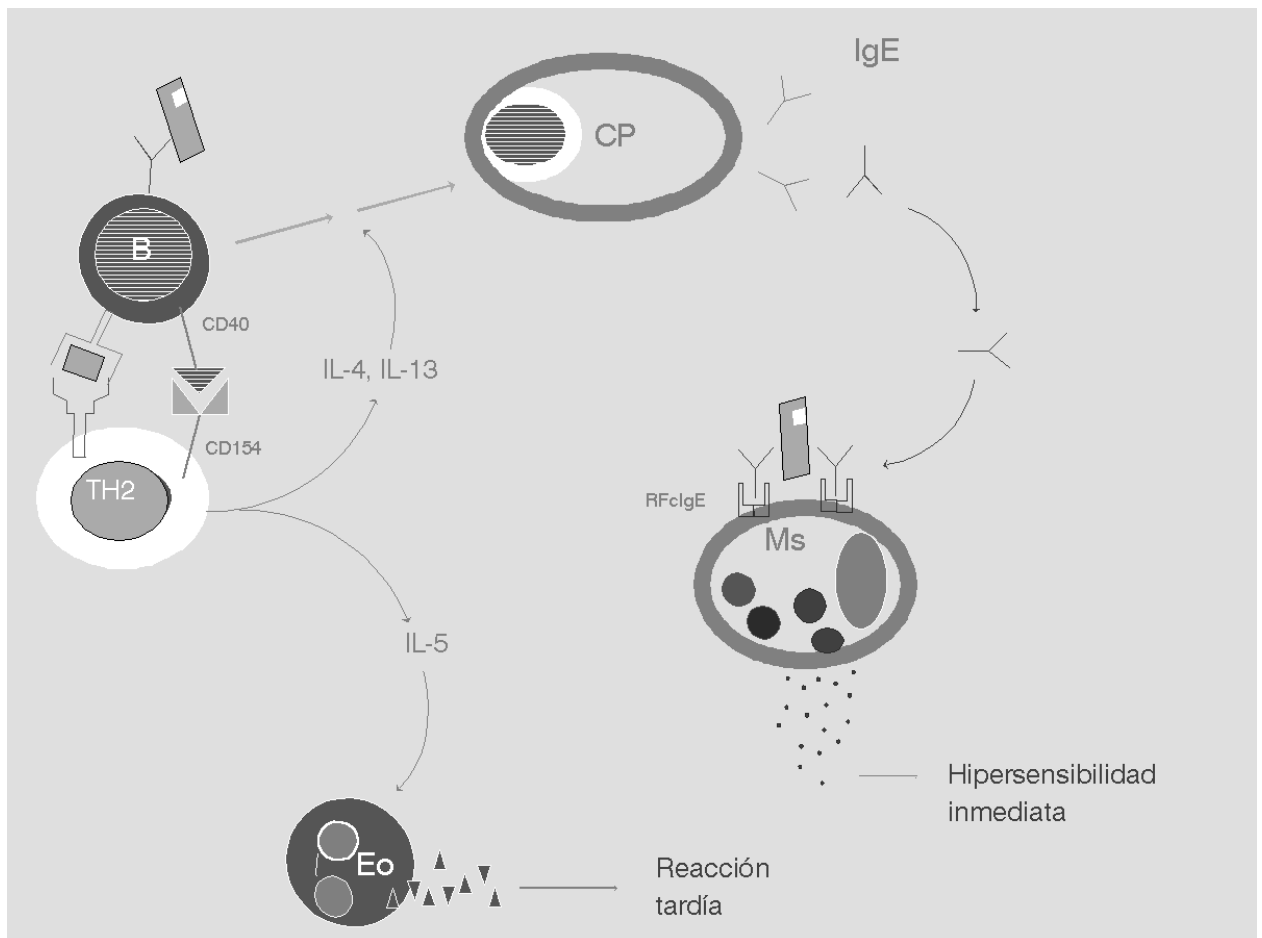


Figura 4 b Regulación de la síntesis de IgE.

TH (0,1,2), subpoblaciones de linfocitos T cooperadores; B, linfocitos B; CP, células plasmáticas; MF, macrófagos; TCD8, linfocitos T CD8+; Tgd, linfocitos T con cadenas gamma-delta en su receptor antigénico; NK, células natural killer; Ms, mastocitos; Eo, eosinófilos.

Para que un linfocito T se active al reconocer mediante su TCR el complejo péptido-MHC se necesitan estímulos adicionales. Por un lado se necesita que una serie de moléculas de membrana del linfocito T, denominadas moléculas coestimuladoras, interaccionen con sus ligandos respectivos en la APC. El coestímulo más importante de éstos es la interacción entre CD28 del linfocito T con CD80 en la APC. Por otra parte se requiere que la APC libere citocinas, entre ellas IL-1. Los linfocitos T al activarse sintetizan IL-2 y expresan en membrana un receptor para esta citocina

(CD25). De esta manera IL-2 funciona como factor autocrino induciendo la proliferación de los linfocitos T activados.

Los linfocitos T cooperadores tras activarse y diferenciarse se pueden clasificar en subpoblaciones atendiendo a las citocinas que producen. Los TH1 se caracterizan por sintetizar IFN- γ e IL-2 y las TH2 por sintetizar IL-4, IL-13 y otras citocinas, pero muy poco o nada IL-2 o IFN- γ (Figura 3 b). Existe un número apreciable de linfocitos T que producen un patrón mixto y no son clasificables. El que una célula T se diferencie en células TH1 o TH2 dependerá de los estímulos que reciba de la APC y de otros linfocitos T durante su activación. En primera instancia, tras reconocer Ag/MHC-II, los linfocitos T cooperadores son capaces de secretar varios tipos de citocinas -IL-2,4,5,10,13,IFN- γ - y se denominan TH0. La presencia en el medio de IFN- γ y/o IL-12 hace que los TH0 se diferencien a células TH1, por otro lado, la presencia de IL-4 hace que se diferencien en TH2. Además, estas citocinas pueden inhibir la diferenciación hacia la subpoblación opuesta .

La función más importante de los TH1 es la activación de macrófagos. Aunque no existe unanimidad, los estímulos iniciales que harían derivar una respuesta hacia el tipo TH1 serían los virus y bacterias intracelulares. La función de las TH2 es activar linfocitos B. Los estímulos que dirigirían la respuesta hacia este tipo serían los microorganismos extracelulares y los alérgenos sin que se conozcan en profundidad las razones.

REFERENCIAS

Parker, D.C. T cell-dependent B cell activation. *Ann. Rev. Immunol.* 1993; 11:331.

Brodsky, F.M., Guagliardi, L. The cell biology of antigen processing and presentation. *Ann. Rev. Immunol.* 1994; 367:425

Van Neerven, R.J.J., Ebner, C., Yssel, H., Kapsenberg, M., Lamb, J.R. T-cell responses to allergens: epitope-specificity and clinical relevance. *Immunol. Today.* 1996; 17:526.

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

José Miguel Sempere

Hipersensibilidad tipo I

Características y fase de la hipersensibilidad tipo I

Hipersensibilidad tipo II

“ tipo III

“ tipo IV

HIPERSENSIBILIDAD

Cuando una respuesta inmunitaria adaptativa se produce de forma exagerada o inapropiada, causando lesiones en los tejidos, se aplica el término de hipersensibilidad (HS).

La clasificación de enfermedades inmunitarias más utilizada, se basa en el principal mecanismo patogénico responsable de la lesión celular y tisular. La HS es una característica del individuo, que se manifiesta siempre después del segundo contacto con un antígeno determinado. Coombs y Gell, describieron cuatro tipos de reacciones de HS (I, II, III y IV). Los tres primeros tipos están mediados por anticuerpos, y el cuarto, sobre todo por células T y macrófagos (Tabla I).

HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO I O INMEDIATA

Uno de los mecanismos efectores más poderosos del sistema inmunitario es la reacción iniciada por la estimulación de la IgE unida a la superficie de mastocitos y basófilos. Cuando el antígeno se une a estas moléculas de IgE, se produce una rápida liberación de varios mediadores existentes en el interior de dichas células, que en conjunto, van a dar lugar a un aumento de permeabilidad vascular, vasodilatación, contracción del músculo liso bronquial y visceral e inflamación local. Esta reacción, dado que comienza a los pocos minutos de la provocación con el antígeno, recibe el nombre de hipersensibilidad inmediata (HSI).

Los individuos que tienden a desarrollar reacciones de HSI potentes se llaman "atópicos", y se dice que sufren "enfermedades alérgicas". Según el individuo, la atopia puede manifestarse de forma diferente; así, el asma bronquial, la fiebre del heno (rinitis alérgica), la urticaria o el eccema crónico (dermatitis atópica), se corresponden con distintas formas de HSI. En su forma sistémica más extrema, llamada anafilaxia, puede producirse contracción de la vía aérea y colapso vascular que lleven a la muerte por asfixia.

FASES DE LA REACCIÓN DE HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA (HSI):

La secuencia típica de acontecimientos es como sigue:

Producción de IgE específica por los linfocitos B tras la primera exposición a un antígeno concreto, "sensibilización".

Como ya se ha mencionado, el anticuerpo IgE es el que reconoce al antígeno durante las reacciones de HSI. La IgE se encuentra en forma libre en la sangre y otros líquidos biológicos (<1 µg/ml), y unida a basófilos y células cebadas; su vida media es de 24-48 horas. En la atopia grave o en infecciones helmínticas, su concentración puede incrementarse hasta valores superiores a los 1000 µg/ml. Se comporta como un anticuerpo bivalente, capaz de reaccionar frente a determinados antígenos a los que se denomina alérgenos. Estos alérgenos no son más que proteínas o sustancias químicas unidas a proteínas, que pueden penetrar en el organismo a través de la piel o de las mucosas respiratorias, ocular, del aparato digestivo, etc., así como por vía parenteral (como es el caso de la penicilina u otros medicamentos) y que a diferencia de otros antígenos son capaces de dar

lugar a reacciones de hipersensibilidad de tipo I. En general, se necesita una exposición repetida a un alérgeno concreto para desarrollar una reacción atópica frente a dicho alérgeno. Un claro ejemplo de ello se ve en las picaduras de insectos. Así en el primer encuentro con el insecto no suele suceder nada grave, dado que el individuo no tiene anticuerpos IgE específicos preexistentes frente a las toxinas del mismo; sin embargo, una segunda picadura puede resultar en una anafilaxia mortal.

De todo lo expuesto hasta ahora, se deduce que los factores principales que intervienen en la regulación de la síntesis de la IgE son **la herencia, la historia natural de exposición al antígeno, la naturaleza del antígeno y de un modo muy importante los linfocitos T helper (TH) y sus citocinas (Ver capítulo 2).** (203,210,227). Los factores medioambientales y genéticos determinan la diferenciación

T_{H1}/T_{H2}; así, la presencia temprana de IL-4 en el microambiente que rodea a la célula TH respondedora, constituye el estímulo más potente hacia la diferenciación T_{H2}, mientras que el INF- γ o la IL-12 favorecen el desarrollo T_{H1}.

Tabla I. Principales características de los diferentes tipos de reacciones de Hipersensibilidad.

TIPO DE HS	TIPO I	TIPO II	TIPO III	TIPO IV
Mecanismos inmunitarios patológicos	Inmediata	Mediada por anticuerpos	Mediada por inmunocomplejos	Mediada por células T
Mecanismo de lesión tisular y enfermedad	Mediadores químicos de mastocitos y basófilos	<ul style="list-style-type: none"> • Complemento • Reclutamiento y activación leucocitos • Alteración función receptores 	<ul style="list-style-type: none"> • Complemento • Reclutamiento y activación de leucocitos 	<ol style="list-style-type: none"> 1. DTH. Macrófagos activados 2. Lisis celular directa: Linfocitos T y citoquinas
Inicio tras contacto con el antígeno	Minutos	Entre 2 y 6 horas	Entre 2 y 6 horas	Entre 24-48 horas. Máximo 48-72 o más en la forma granulomatosa
Lesión anatomopatológica	<ul style="list-style-type: none"> • Edema • Vasodilatación • Contracción músculo liso 	Vasculitis necrotizante	Vasculitis necrotizante	<ul style="list-style-type: none"> • Infiltrados celulares perivasculares • Edema
Transferencia entre animales	Suero	Suero	Suero	Linfocitos sensibilizados
Anticuerpo implicado	IgE	IgG, IgM	IgG, IgM	-----
Células efectoras	Mastocitos y basófilos con IgE unida	Neutrófilos y Monocitos	Neutrófilos y Monocitos	<ol style="list-style-type: none"> 1. DTH: Linfocito T CD4+* y Macrófagos 2. Citotoxicidad: Linfocitos T CD8+
Mediadores Secretados Moléculas efectoras	Aminas vasoactivas Mediadores lipídicos Citoquinas	Productos de activación del complemento Citoquinas pro-inflamatorias	Productos de activación del complemento Citoquinas pro-inflamatorias	Citoquinas, especialmente INT- γ y TNF

* Los linfocitos CD4+ más que efectoras son células iniciadoras.

HS: Hipersensibilidad; INF: Interferón; TNF: factor de necrosis tumoral.

En los lugares de reacciones de HSI en la piel y en los bronquios, se ha demostrado la acumulación de linfocitos T_{H2}. La IL-4 secretada en la zona favorece el "switching" de isotipo a la IgE y promueve el reclutamiento de eosinófilos y el crecimiento de mastocitos, y la IL-5 activa a los eosinófilos. Los individuos atópicos, aparte de contener un mayor número de células T secretoras de IL-4 en su circulación que los individuos normales, producen más IL-4 por célula que las personas no

atópicas. Todos estos factores contribuyen a la producción aumentada de IgE que suele asociarse a la atopia.

Unión de dicha IgE a los receptores para el Fc específicos de las cadenas pesadas ϵ , presentes en la superficie de mastocitos y basófilos.

Se han identificado dos clases de Fc ϵ R, el Fc ϵ RI y el Fc ϵ RII. Mastocitos y basófilos expresan el Fc ϵ RI (receptor de alta afinidad), formado por una cadena α , una cadena β y dos cadenas idénticas γ . La cadena α media la unión a la IgE, y las cadenas β y γ están implicadas en la transducción de la señal. El Fc ϵ RII (receptor de baja afinidad), varía en su estructura según los diferentes tipos de células en los que se expresa; así, según los últimos estudios cabe distinguir entre Fc ϵ RIIa, que se expresa espontáneamente en los linfocitos B, y Fc ϵ RIIb que se expresa en linfocitos B, monocitos y eosinófilos y que es inducido por la IL-4.

Interacción de dicho antígeno en una segunda exposición, con la IgE unida a la superficie de estas células: activación de mastocitos y basófilos.

El resultado es un entrecruzamiento de las moléculas de Fc ϵ RI, que produce una activación de segundos mensajeros intracelulares que a su vez conduce a la activación de basófilos y mastocitos. El proceso es más o menos como sigue: el entrecruzamiento de las IgE unidas por el antígeno activan a una proteína cinasa (PTK), a una proteína G (ligadora de GTP) o a ambas. Estas a su vez activan a una fosfolipasa C, que cataliza la liberación de diacilglicerol (DG) y de inositol trifosfato (IP₃) a partir del fosfatidilinositol bifosfato (PIP₂) de la membrana. El IP₃ favorece la liberación de calcio del retículo endoplásmico, el cual activa a otras enzimas citoplasmáticas como la fosfolipasa A₂ que a su vez forma un complejo con la calmodulina para activar a otras enzimas (quinasas) que conducen a la fosforilación de la cadena ligera de la miosina. El calcio junto con el DG, se combinan con fosfolípidos de membrana para activar a otra enzima, la proteincinasa C (PKC), que también fosforila la cadena ligera de la miosina. El resultado de todos estos acontecimientos bioquímicos, es el desensamblaje de los complejos actina-miosina situados debajo de la membrana plasmática, que permite a los gránulos intracitoplásmicos el acceso a la misma, su posterior fusión con ésta y finalmente la exocitosis de su contenido al exterior.

Liberación de los mediadores químicos contenidos en los gránulos intracitoplásmicos de dichas células.

La activación de mastocitos y basófilos produce 3 tipos de respuestas:

1.- **Secreción de mediadores pre-formados**, como las aminas biógenas (histamina) y determinadas proteasas y proteoglicanos (proteasa serina, condrotín-sulfato, heparina...) de los gránulos.

2.- **Síntesis de novo de mediadores lipídicos** derivados de precursores almacenados en las membranas lipídicas, y posterior secreción de los mismos. Es el caso de la prostaglandina D₂ (PGD₂) sintetizada a partir del ácido araquidónico mediante la enzima ciclooxigenasa, de los leucotrienos C₄, D₄, E₄, derivados del ácido araquidónico a partir de la 5-lipooxigenasa y otras enzimas, o del factor de activación plaquetaria (PAF).

3.- **Transcripción y posterior liberación de citocinas**, especialmente T_H2.

Las manifestaciones clínicas y patológicas de la HSI se deben a las acciones de los mediadores liberados. Las aminas biógenas y los mediadores lipídicos producen las manifestaciones rápidas de la HSI, como son la vasodilatación, el aumento de la permeabilidad vascular y la broncoconstricción. Las citocinas por el contrario, median en la reacción de fase tardía.

HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO II O MEDIADA POR ANTICUERPOS

Otros anticuerpos distintos a la IgE también pueden ocasionar lesión tisular, reclutando y activando células inflamatorias al foco de lesión y a través del sistema del complemento. Estos anticuerpos productores de enfermedad pueden ir dirigidos específicamente contra antígenos celulares o

tisulares fijos. En la mayor parte de los casos estos anticuerpos son autoanticuerpos dirigidos contra antígenos propios. En ocasiones también pueden producirse contra antígenos extraños que se depositan sobre los antígenos celulares y/o tisulares propios alterando su estructura normal, o que presentan reactividad cruzada con estos antígenos normales. Algunos de estos anticuerpos pueden encontrarse en las células, tejidos u órganos, unidos a sus respectivos antígenos, o bien libres en la circulación, y las enfermedades a las que dan lugar reciben el nombre de HS de tipo II o mediada por anticuerpos. Estos anticuerpos suelen ser de la clase IgM o IgG y los mecanismos que utilizan para provocar enfermedad, son básicamente los mismos que emplean en la respuesta inmunitaria normal para proteger; el que protejan u ocasionen enfermedad, dependerá en su caso del isotipo de inmunoglobulina y de la naturaleza del antígeno. A continuación se exponen dichos mecanismos:

Mecanismos de lesión tipo II:

1. *La lisis de células mediada por el sistema del complemento*: la activación del complemento tiene lugar tras la unión de determinados isotipos de inmunoglobulinas (IgM y algunas clases de IgG) a sus antígenos específicos presentes en una célula, tejido u órgano. Ello provoca la formación del complejo de ataque a la membrana, que acaba lisando la célula por ósmosis.

2. *Reclutamiento y activación de células inflamatorias* en aquellos sitios de depósito de anticuerpos, sobre todo de neutrófilos y en menor grado de monocitos. Ello se produce sobre todo como respuesta a la generación local de derivados del sistema del complemento, sobre todo del C5a, que es quimiotáctico para neutrófilos, así como de determinadas citocinas proinflamatorias como la IL-1 β o el TNF- α secretadas por los macrófagos activados. Los neutrófilos y macrófagos pueden también activarse mediante la unión del receptor específico para la porción Fc de las cadenas pesadas γ , a la IgG unida al antígeno. Los neutrófilos y macrófagos activados producen enzimas hidrolíticas, radicales libres de oxígeno, mediadores lipídicos y otras sustancias capaces de contribuir a la lesión celular y tisular.

3. *Fagocitosis de las células cubiertas de anticuerpos*. Por ejemplo, en la púrpura trombocitopénica idiopática se producen autoanticuerpos frente a las plaquetas. Las plaquetas opsonizadas por los anticuerpos, al pasar por el sistema reticuloendotelial se unen al receptor para el Fc de las inmunoglobulinas presentes en la superficie de los macrófagos, y acaban siendo fagocitadas. El resultado final es la destrucción plaquetaria y como consecuencia las manifestaciones clínicas de la púrpura.

4. *Citotoxicidad dependiente de anticuerpo (ADCC)*, llevada a cabo por células NK y una pequeña subpoblación de linfocitos T que expresan el marcador de membrana CD16, un receptor para el Fc γ que une preferentemente IgG1 e IgG3. De esta forma la ADCC constituye un mecanismo presente en dichas células, que les permite aprovechar la especificidad de unión al antígeno que tienen los anticuerpos, para dirigir su actividad citotóxica.

5. *Los anticuerpos también pueden producir efectos patológicos al unirse a moléculas con funciones importantes, sin llegar a producir lesión tisular*. Es el caso de anticuerpos específicos frente a determinadas estructuras celulares como pueden ser los receptores hormonales, tan importantes para la función normal de la célula

Las enfermedades mediadas por anticuerpos contra antígenos celulares y tisulares fijos, en su mayor parte autoanticuerpos como ya mencionamos previamente, van a ser pues enfermedades específicas de órgano o de tejido. Hablaremos por tanto de "enfermedades autoinmunes organoespecíficas", si bien algunas de ellas pueden adoptar un carácter sistémico. Además, a menudo no está claro si un autoanticuerpo concreto es la causa de la enfermedad, o por el contrario es una consecuencia de la misma como resultado de una lesión celular o tisular previa por otros mecanismos. La Tabla II ilustra algunas de las principales enfermedades autoinmunes organoespecíficas en humanos.

El *síndrome de Goodpasture*, se caracteriza por la existencia de glomerulonefritis grave y hemorragias pulmonares, y constituye el clásico ejemplo de enfermedad autoinmune mediada por HS de tipo II. Varias enfermedades cutáneas como el *pénfigo vulgar* o el *pénfigo bulloso*, se asocian a la existencia de autoanticuerpos contra las células epidérmicas o antígenos de la membrana basal.

Tabla II. Ejemplos de enfermedades humanas organo-específicas autoinmunes

Enfermedad	Método de detección	Mecanismos efectores	Especificidad de los anticuerpos
Síndrome de Goodpasture	Inmunofluorescencia	Complemento. Neutrófilos	Dominio no colágenos N-terminal (NC1) de la cadena $\alpha 3$ del colágeno tipo IV. Glomérulos renales y alvéolos pulmonares
Pénfigo vulgar	Inmunofluorescencia	Los Acs. Estimulan las proteasas epiteliales que rompen la adhesiones intecelulares	Uniones intercelulares de la epidermis.
Penfigo bulloso	Inmunofluorescencia	Ruptura de Unión dermoepidérmica	Proteínas de membrana basal epidérmica
Anemia Hemolítica Autoinmune	Hemaglutinación	Fagocitosis y lisis dependiente del complemento	Proteínas de membrana de eritrocitos
Púrpura Trombopénica Autoinmune	Inmunofluorescencia	Fagocitosis y lisis dependiente del complemento	Proteínas de membrana de las plaquetas
Vasculitis: Granulomatosis de Wegener	Inmunofluorescencia	Estimulación y degranulación de neutrófilos –Degranulación	Patrón C-ANCA: Proteinasa –3 de los neutrófilos
Enfermedad de Graves	Bioquímico	Estimulación del receptor de la TSH	Receptor de TSH en Células epiteliales foliculares tiroideas
Miastenia Gravis	Inmunoprecipitación	Reducción y bloqueo del receptor de la Acetilcolina	Receptor de la acetilcolina
Anemia perniciosa	Inmunofluorescencia	Neutralización del factor intrínseco	Células parietales gástricas. Factor intrínseco

C-ANCA: Patrón citoplásmico de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos
TSH: Hormona estimulante del tiroides.

La clínica de la *anemia hemolítica autoinmune* y la *púrpura trombocitopénica autoinmune*, se debe a la existencia de autoanticuerpos contra los hematíes y las plaquetas respectivamente; estos anticuerpos, con la ayuda del complemento lisan directamente las células y al mismo tiempo las opsonizan, facilitando de este modo su fagocitosis por las células mononucleares del sistema reticuloendotelial. Ambas patologías suelen ser idiopáticas o asociarse en ocasiones a otras patologías inmunitarias, como el lupus eritematoso sistémico. Reacciones similares pueden tener lugar en la idiosincrasia a algunos fármacos; la unión del fármaco a las superficies celulares puede originar la formación de neoantígenos que sean reconocidos como extraños por el sistema inmune, activando respuestas de anticuerpos específicos.

Los autoanticuerpos contra los receptores de superficie celular, también pueden provocar alteraciones funcionales sin la participación de ningún otro mecanismo efector. Por ejemplo, algunos anticuerpos contra receptores hormonales se unen a ellos alterando la fisiología celular sin provocar inflamación ni lesión tisular. Estas alteraciones funcionales pueden ser el resultado de la estimulación del receptor de las células diana, o de la inhibición del mismo. Un ejemplo de estimulación lo constituye la *enfermedad de Graves*; el autoanticuerpo específico para el receptor de la hormona estimulante del tiroides (TSH) presente en las células epiteliales del mismo, imitando a la TSH, se une al receptor originando una producción excesiva de hormonas tiroideas que clínicamente se traduce en un hipertiroidismo. Un ejemplo de inhibición funcional del receptor lo constituye la *miastenia gravis*; los autoanticuerpos reactivos con los receptores de la acetilcolina presentes en la placa motora de las uniones neuromusculares, interfieren con la transmisión neuromuscular mediada por la acetilcolina. El resultado de ello es la debilidad muscular progresiva característica de esta enfermedad. El mismo mecanismo de inhibición del receptor parece actuar en los pacientes con diabetes mellitus insulín-resistente. Los autoanticuerpos dirigidos contra hormonas u otras moléculas circulantes, también pueden actuar del mismo modo. Por ejemplo, la existencia de autoanticuerpos contra el factor intrínseco presentes en algunos casos de *anemia perniciosa*, al unirse a dicho factor inhiben su función; el resultado es una hematopoyesis anormal como consecuencia del déficit de absorción de la vitamina B12, que se traduce en una anemia megaloblástica.

Aparte de los autoanticuerpos, algunas enfermedades mediadas por HS de tipo II se deben como ya mencionamos a anticuerpos producidos contra antígenos extraños que presentan reactividad cruzada con proteínas propias. El mejor ejemplo de ello lo constituiría la *fiebre reumática aguda*, caracterizada por artritis, endocarditis con lesión valvular, miocarditis y afectación del sistema nervioso central. Al parecer, la reactivada cruzada entre antígenos propios y extraños, sería la causa de que un anticuerpo frente a la proteína M del estreptococo del grupo A, pudiera tener que ver con la afectación articular; lo mismo ocurriría en la afectación cardíaca, donde otro anticuerpo detectado en estos enfermos y dirigido frente a un antígeno de la pared celular del estreptococo A, presenta epítomos comunes con la miosina de la fibra muscular cardíaca.

HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO III O MEDIADA POR INMUNOCOMPLEJOS CIRCULANTES

Las enfermedades inmunitarias también pueden ser producidas por complejos inmunes compuestos por un antígeno soluble y un anticuerpo específico frente al mismo; estos complejos se forman en la circulación y pueden depositarse en las paredes vasculares de prácticamente cualquier tejido u órgano del cuerpo. El resultado de ello es una afectación sistémica con poca o ninguna especificidad por un antígeno localizado en un tejido u órgano concreto, y que no es más que el reflejo de los lugares donde se han depositado estos complejos inmunes. Los anticuerpos de los complejos suelen ser IgG o IgM y los antígenos que inducen este tipo de respuesta, al igual que en la HS tipo II pueden ser propios o extraños. Los complejos muy pequeños no se depositan y los muy grandes son fagocitados rápidamente por los fagocitos mononucleares y se eliminan; los complejos inmunitarios que habitualmente se depositan son los de tamaño pequeño e intermedio. Lógicamente el grado de depósito también viene determinado por la capacidad del huésped para aclarar los complejos de la circulación, así como por las propiedades fisicoquímicas de los antígenos y los anticuerpos; por ejemplo, los complejos con antígenos catiónicos (como las histonas) se unen con alta afinidad a componentes con carga negativa presentes en determinadas membranas basales ricas en heparán sulfato, como es el caso de los propios capilares glomerulares, produciendo de forma típica una lesión tisular intensa y duradera en el tiempo. En el lugar de depósito de los inmunocomplejos, la lesión tisular se va a producir básicamente por la activación local del sistema del complemento y por el reclutamiento y activación de leucocitos con la consiguiente liberación de mediadores (citocinas y mediadores vasoactivos), fagocitosis y ADCC, todo ello por mecanismos similares a los descritos en la HS de tipo II.

Un modelo característico lo constituye *la enfermedad del suero*, que puede ser aguda o crónica. En la forma aguda, si administramos a un animal, por ejemplo un conejo, una dosis única elevada de un antígeno proteico extraño como puede ser la albúmina sérica bovina (BSA) por vía intravenosa, a los pocos días de la inyección el conejo empieza a sintetizar anticuerpos específicos anti-BSA. Estos anticuerpos se unen a la BSA circulante formando complejos inmunes, que suelen ser de gran tamaño. Inicialmente estos complejos de gran tamaño se detectan en la circulación, pero poco a poco van siendo fagocitados y aclarados del plasma por los macrófagos del bazo y del hígado. Parte de los complejos de menor tamaño pueden depositarse en los tejidos y activar al sistema del complemento, lo cual se va a traducir en un descenso en los niveles séricos del mismo, típico de todas aquellas enfermedades en las que hay un consumo importante de estas proteínas. La activación del complemento atrae al foco de lesión células inflamatorias (sobre todo neutrófilos) y otros leucocitos, que agravan el daño en la zona. Como los complejos se depositan sobre todo en los glomerulos renales, en las arterias y en la membrana sinovial, las manifestaciones anatomopatológicas y clínicas van a venir determinadas por la nefritis, la vasculitis y la artritis. Los síntomas suelen ser de corta duración y no suelen dejar secuelas. La forma crónica de enfermedad del suero se produce con inyecciones repetidas del antígeno extraño, y se caracteriza por la formación de complejos inmunes de menor tamaño que se depositan sobre todo en los riñones, en las arterias y en los pulmones; los síntomas son más duraderos y pueden dejar secuelas.

También hay un modelo animal de vasculitis localizada (no sistémica) producida por inmunocomplejos y que recibe el nombre de *fenómeno o reacción de Arthus*. Se produce tras la inyección de un antígeno extraño por vía subcutánea, a un animal que previamente ha sido inmunizado con ese antígeno. Los anticuerpos circulantes van a unirse rápidamente al antígeno que se administra localmente,

formando complejos inmunitarios que se van depositar en las paredes de las arterias pequeñas en el lugar de la inyección, dando lugar a una vasculitis cutánea local con necrosis.

Tabla II. Ejemplos típicos de enfermedades humanas mediadas por inmunocomplejos

Enfermedad	Manifestaciones anatopatológicas y clínicas	Antígeno	Anticuerpo
Lupus eritematoso sistémico	Nefritis, Artritis, Vasculitis diseminada.	DNA Nucleoproteínas y otros	Autoanticuerpos
Poliartritis nodosa	Arteritis diseminada	HbsAg	Anticuerpo Anti-HbsAg
Glomerulonefritis post-estreptocócica*	Lesiones glomerulares Nefritis	Antígeno de la pared celular del estreptococo	Anticuerpos antiestreptococo

* Anteriormente se pensaba que el 95% de las glomerulonefritis se debían al depósito de inmunocomplejos circulantes, en la actualidad se acepta que en la patogénia de algunas de ellas, incluida la post-estreptocócica, es debida a anticuerpos dirigidos contra antígenos propios o extraños pero depositados sobre antígenos propios.
Abreviaturas: HbsAg : Antígenos de superficie del virus de la hepatitis B.

Hay diversas enfermedades en los humanos, que se piensa son homólogos a los modelos animales de enfermedad del suero aguda, crónica y reacción de Arthus que acabamos de describir como el *lupus eritematoso sistémico* (LES). Entre sus muchas manifestaciones clínicas destacan por su importancia la glomerulonefritis y la artritis, que se piensa se originan precisamente como consecuencia del daño originado por el depósito de inmunocomplejos compuestos de antígenos propios (ADN, histonas) y de sus anticuerpos específicos, sobre estas estructuras. También contribuye a la patogénia de determinados casos de *poliartritis nodosa* (PAN), una forma de vasculitis sistémica que aparece en ocasiones como una secuela tardía de una infección por el virus de la hepatitis B y que se debe al depósito arterial de inmunocomplejos compuestos por el antígeno de superficie del virus y sus anticuerpos específicos.

En general, las características morfológicas de la lesión tisular mediada por inmunocomplejos, son la **necrosis fibrinoide** y los **infiltrados celulares** compuestos predominantemente de neutrófilos, que se identifican por técnicas de inmunofluorescencia. La Tabla III ilustra algunos ejemplos de enfermedades sistémicas en humanos, mediadas por inmunocomplejos.

HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO IV O MEDIADA POR CELULAS T

Al igual que ocurre con los anticuerpos, las células T que lesionan los tejidos pueden ser autorreactivas (frente a antígenos autólogos) o ir dirigidas frente a antígenos proteicos extraños presentes en las propias células o tejidos, o unidos a ellos. La lesión tisular mediada por linfocitos T puede también acompañar a fuertes respuestas inmunitarias protectoras frente a infecciones por gérmenes resistentes, especialmente de crecimiento intracelular, que son difícilmente erradicables por las células fagocíticas y por los anticuerpos. Los mecanismos que van a emplear las células T para originar el daño tisular, van a ser los mismos que emplean en la defensa contra los microorganismos:

I.- Reacciones de hipersensibilidad retardada (DTH): Para que tenga lugar la DTH, se necesita un requerimiento dual; por un lado células T específicas de antígeno que inicien la reacción y por otro células accesorias macrófágicas no específicas, que actúen como células efectoras de la respuesta. Se trata pues de una forma de reacción inmunitaria mediada por células, en la que la última célula efectora es el fagocito mononuclear. Constituye parte del mecanismo básico de defensa frente a parásitos intracelulares, como son las micobacterias o la *Listeria monocytogenes*. Los fagocitos inactivados normales no son capaces de matar a estos microorganismos, y de hecho, incluso viven mejor dentro de los fagolisosomas o del citoplasma de los monocitos. Para su erradicación, es necesario que determinadas citocinas derivadas de los linfocitos T aumenten la función microbicida de dichos fagocitos. En este sentido, podemos distinguir tres fases en una DTH: **la fase de reconocimiento**, en la que las células T CD4+ y a veces CD8+ reconocen antígenos proteicos extraños presentados en la superficie de las células presentadoras de antígeno (APC); **la fase de activación**, en la que las células T cooperadoras (especialmente TH1) y las células T CD8+, proliferan y secretan diversas citocinas entre las que se encuentran INF- γ , TNF- α , linfotoxina e IL-2; y **la fase efectora**, que puede a su vez

subdividirse en dos pasos, que son la **inflamación**, en la que las células endoteliales vasculares activadas por citocinas como el TNF- α y la linfotoxina, atraen leucocitos circulantes a los tejidos en los que se introdujo el antígeno, y la **resolución**, en la que los macrófagos activados por citocinas como el INF- γ eliminan el antígeno extraño. El INF- γ tiene, entre otras muchas funciones, la de aumentar la expresión de receptores de alta afinidad para la IL-2 y el número de moléculas MHC de clase II y de receptores de alta afinidad para Fc de la IgG y Complemento en la membrana de macrófagos. Todo ello se traduce en un incremento final en la actividad de las funciones principales de las células del sistema monocito macrófago (fagocítica-bactericida, presentadora de antígeno, tumoricida); estas células macrofágicas, reclutadas y potenciadas enormemente en sus funciones por la activación inicial de los linfocitos T Helper, serán como ya hemos dicho, las principales células efectoras que medien las respuestas DTH.

Tabla IV. Ejemplos de patologías mediadas por hipersensibilidad retardada.

Enfermedad	Transferencia de la enfermedad en modelos animales	Especificidad del clon de células T autoreactivas
Eczema atópico	Si	Neo-antígenos creados por la unión de sustancias químicas (Níquel, Cromo, etc.) a las proteínas de superficie celular de queratinocitos o células de langerhans.
Diabetes Mellitus tipo I (Insulino-dependiente)	Si	Antígeno de células del islote de langerhans del páncreas (Células β productoras de insulina)
Encefalomiелitis alérgica experimental	Si	Proteína básica de la mielina
Neuritis alérgica experimental	Si	Proteína P2 de la mielina de nervios periféricos
Algunos casos de Enfermedad de Graves*	Si	Células epiteliales foliculares del tiroides
Miocarditis autoinmune experimental	Si	Miosina
Algunos caso de Miastenia Gravis	Si	Receptor de la acetilcolina

* Las células T en estos casos pueden cooperar estimulando la producción local de autoanticuerpos, que son los auténticos responsables de las lesiones.

Los productos de los macrófagos activados, como los derivados del oxígeno reactivo, las enzimas hidrolíticas y las citocinas proinflamatorias como la IL-1 β y el TNF- α , modifican de forma progresiva el ambiente tisular local, produciendo inicialmente la destrucción del tejido (fase aguda) y después, es decir en las reacciones DTH crónicas, el reemplazamiento por tejido conectivo o fibrosis; el factor transformador del crecimiento (TGF- β) secretado por los macrófagos activados juega un papel fundamental en la fibrosis, al estimular la síntesis de colágeno. Un ejemplo clásico de reacción DTH lo constituye el *eccema o dermatitis de contacto*. Las muestras de biopsia cutánea muestran **infiltrados perivascuales dérmicos** de linfocitos y macrófagos, y **edema y depósito de fibrina**. Las reacciones DTH son diferentes tanto en su mecanismo como en su morfología, de otros dos tipos de lesiones cutáneas inmunitarias ya descritas, como son la HSI mediada por IgE y la reacción de Arthus mediada por inmunocomplejos (ver Tabla I)

En la Tabla IV, se ilustran otros ejemplos de patologías mediadas por hipersensibilidad retardada.

2.- Reacciones mediadas por linfocitos T citotóxicos CD8 $^{+}$: Los linfocitos T citotóxicos (LTC) intervienen en la eliminación de microorganismos intracelulares, especialmente los virus. Como a priori no pueden distinguir los virus que son citopáticos de los que no lo son, lisan todas las células infectadas por el virus, de manera que una respuesta normal de LTC frente a virus, puede acabar lesionando los tejidos infectados. Ejemplo de infecciones virales en las que las lesiones se deban a la respuesta de los LTC del huésped y no al virus, son la coriomeningitis linfocitaria de los ratones y ciertas formas de hepatitis viral en humanos.

REFERENCIAS

Galli, S.J. New concepts about the mast cell. *New England Journal of Medicine* 328: 257-265, 1993

Abbas, A.K., Litchman, A.H., and Pober J.S. (1995). Mecanismos efectores de las reacciones inmunitarias iniciadas por la inmunoglobulina E. Lesión tisular y enfermedad por mecanismos inmunitarios. Autotolerancia y Autoinmunidad. Mecanismos efectores de las reacciones inmunitarias mediadas por las células T. En *Inmunología celular y molecular* (Ed. Mc Graw-Hill). Segunda Edición. pp. 312-443. Interamericana de España, Madrid.

Bradley, J. and McCluskey, J. (1997). Allergic Diseases. Immunological diseases of Organs. Sistemic Immunological Disease. In *Clinical Immunology* (Ed. John Bradley and James McCluskey). pp. 73-412. Oxford University Press Inc., New York.

HIPERSENSIBILIDAD Y AUTOINMUNIDAD

Carlos Muñoz

Introducción Hipersensibilidad Autoinmunidad

INTRODUCCION

Términos como **hipersensibilidad** y **autoinmunidad** van siendo cada vez más utilizados en la práctica médica diaria para explicar algunos cuadros morbosos que tienen su origen último en una reacción del Sistema Inmune (S.I.) contra un antígeno (Ag) determinado.

Sin embargo, no es infrecuente observar cómo dichos términos se emplean equívocamente en situaciones clínicas concretas, usándose autoinmunidad cuando en realidad se quiere decir hipersensibilidad o viceversa. Por ello no está de más que intentemos una breve aproximación al significado último de esos términos que resumen procesos típicos de reacción inmunológica, acotándolos frente a otra de las formas reactivas elementales del S.I.: nos referimos al concepto de **inmunidad**.

Si partiéramos de una situación ideal en la que un organismo inmunocompetente, virgen frente a las formas moleculares del medio circundante, elaborase en un momento concreto una respuesta eficaz contra alguno de los antígenos (Ags) que le rodean, diríamos que ha pasado de un estado de reactividad cero (0) a otro que denominamos A (ver fig. 1). Está claro que entre ambas situaciones media un proceso de reconocimiento antigénico y activación del S.I. que sufre, sin duda, una alteración en su nivel de reactividad cuando pasa del estado 0 al estado A.

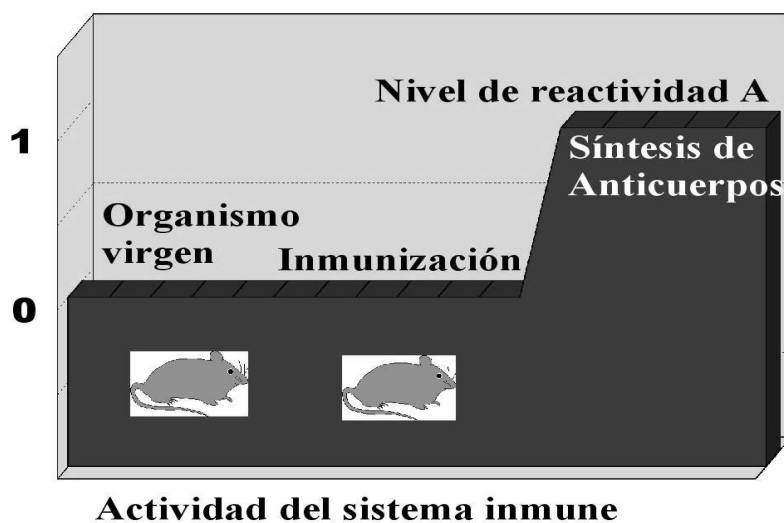


Figura 1. La respuesta inmune supone un estado de reactividad alterado contra un antígeno determinado. Las consecuencias de esa alteración en el Sistema Inmunológico pueden ser beneficiosas (inmunidad) o perjudiciales (hipersensibilidad, autoinmunidad).

Al reaccionar el S.I. con los Ags del medio exterior se produce, generalmente, un efecto beneficioso para el sujeto que sufre el proceso inmunológico. Pues bien, **a ese estado de reactividad alterada de un organismo inmunocompetente frente a un antígeno externo, del que se deriva un efecto beneficioso para el huésped lo llamamos inmunidad.**

De la definición esbozada podemos deducir que el concepto de inmunidad queda acotado por dos elementos esenciales:

- a) Reacción frente a un Ag extraño.
- b) Esa reacción supone un beneficio para el sujeto en el que se desarrolla.

No obstante, en ocasiones, la reacción del S.I. con Ags extraños no se conduce por vías adecuadas: los mecanismos normales se disregulan o bien se produce una respuesta excesiva, de forma que el cambio en el estado de reactividad se traduce en un efecto perjudicial para el sujeto que sufre la reacción, siendo el propio sistema inmune el que lesiona los tejidos del huésped. En estas circunstancias **a ese estado de reactividad alterada del sistema inmunológico frente a antígenos extraños del que se deriva un efecto perjudicial para el paciente lo llamamos hipersensibilidad.**

Al igual que en el caso anterior, existen dos elementos clave en el concepto de hipersensibilidad:

- a) Reacción frente a un Ag extraño (como en la inmunidad).
- b) Efecto deletéreo o perjudicial para el huésped (diferente a la inmunidad).

También sucede a veces que el S.I. es capaz de reconocer y reaccionar (alterar su estado de reactividad) contra antígenos internos, es decir, estructuras moleculares del propietario de ese sistema inmune denominadas autoantígenos. A este **estado de reactividad alterada del sistema inmune frente a autoantígenos, del que se deriva generalmente un efecto perjudicial para el paciente lo denominamos autoinmunidad.**

Como en los casos de la inmunidad y la hipersensibilidad, el concepto de autoinmunidad conlleva dos presupuestos básicos:

- a) Reacción frente a un antígeno propio. (Véase tabla I).
- b) Efecto deletéreo para el huésped (como la hipersensibilidad).

Tabla I.- Caracteres básicos de las tres formas elementales de reacción del sistema inmune.

Tipo de reacción	Antígeno	Elemento del S.I implicado	Efecto final	Mecanismos de producción
Inmunidad	Extraño	Linfocitos, Acs	Beneficioso	Intensidad de la respuesta adecuada. Ajuste témporo-espacial de la liberación de mediadores.
Hipersensibilidad	Extraño	Linfocitos, Acs	Perjudicial	Secreción excesiva de mediadores. Desajuste témporo-espacial de la respuesta.
Autoinmunidad	Propio	Linfocitos, Acs	Perjudicial	Liberación de mediadores en lugares inadecuados de forma persistente.

HIPERSENSIBILIDAD

Las reacciones de hipersensibilidad y autoinmunidad forman la base de la **inmunopatología**. La hipersensibilidad surge, ya lo hemos dicho, como un epifenómeno no deseado en el curso de la respuesta inmunológica frente a Ags extraños, generalmente gérmenes patógenos o antígenos inorgánicos de escasa entidad que normalmente no provocan respuesta inmune (**alergenos**).

Es bien conocida la capacidad del sistema inmunológico para reconocer y mantener a raya a la mayoría de los patógenos residentes en el ecosistema donde habita el huésped. Pero no es menos notorio que en el curso de esa lucha se produce una reacción inmuno-inflamatoria que siempre conduce a algún tipo de lesión orgánica en los tejidos de aquél. Si esa alteración es mínima o no produce secuelas decimos que el ataque inmunológico ha sido beneficioso, previniendo seguramente el desarrollo de una enfermedad infecciosa. En otras ocasiones, la lucha contra los microorganismos supone una destrucción

tisular importante, de manera que el posible beneficio es sobrepasado por los efectos nocivos de la agresión del S.I. Ejemplos bien ilustrativos de la situación anterior son la **coriomeningitis linfocitaria murina**, donde la encefalitis que se desarrolla en el curso de la infección es debida a la respuesta inmunológica excesiva y descontrolada, desencadenada contra el virus; la lesión inflamatoria pulmonar en el curso de la **neumonía aguda** o la destrucción masiva del parénquima por la reacción antimicobacteriana en la **tuberculosis pulmonar postprimaria**.

Quizá en ninguna enfermedad como en la **lepra** (especialmente en la variante lepromatosa) sean tan visibles las consecuencias indeseables para el huésped de un ataque inmunológico frente a un microorganismo. Igualmente, la mayor parte de las lesiones que se observan en la **sífilis secundaria o terciaria** están mediadas inmunológicamente, del mismo modo que la severidad de la **hepatitis viral aguda** viene determinada por la intensidad de la respuesta inmune antiviral o la **infección del anillo faríngeo** por algunas cepas de estreptoco beta-hemolítico puede ir seguida de inflamación cardíaca o articular así como de los ganglios basales del sistema nervioso, cuyo origen último es inmunológico.

Reacciones del tipo de las reseñadas hasta aquí solemos decir que están mediadas por mecanismos de hipersensibilidad, los mismos que operan en algunas reacciones adversas a las vacunas (virus respiratorio sincitial, cepas inactivas de sarampión).

Sin embargo, para los mecanismos de hipersensibilidad que se generan en el curso de reacciones contra antígenos de pequeño tamaño, inorgánicos u orgánicos pero no patógenos (p.e. ácaros), reservamos la denominación de **alergia**, debido a que estas reacciones poseen características individualizadas: están mediadas por una inmunoglobulina especial, la IgE, que tiene la capacidad de unirse fácilmente a la membrana de los mastocitos y basófilos provocando su degranulación cuando, así fijada, contacta con uno de esos antígenos "especiales" (alergenos). La mayoría de las respuestas alérgicas suelen afectar a la piel (eczema/dermatitis), a los pulmones (asma/alveolitis) o al intestino (enfermedad celíaca/malabsorción). La mayor o menos susceptibilidad a desarrollar respuestas alérgicas está fuertemente influida por las características genéticas del huésped. A esta predisposición, condicionada genéticamente, para elaborar reacciones de hipersensibilidad frente a antígenos inocuos para el resto de las personas se la denomina **atopia**.

Existen otros tipos de alteraciones que inicialmente se les atribuyeron orígenes alérgicos y cuyos mecanismos no presentan las características cardinales de las respuestas inmunes: **especificidad, memoria, amplificación, discriminación de lo propio**; y por tanto no deben categorizarse como reacciones de hipersensibilidad, sino como **fenómenos de idiosincrasia**. Tal como sucede en el **favismo**, una condición derivada de la falta de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, o las respuestas adversas a la aspirina, a otros medicamentos o a compuestos químicos por los mismos motivos.

Independientemente de la causa que provoque la reacción de hipersensibilidad, se considera que el daño ocasionado por el ataque inmunológico se desarrolla básicamente a través de alguno de los cuatro mecanismos siguientes (Véase Fig. 2 y capítulo 3):

- I) **Reagínico o alérgico** (mediado por IgE y mastocitos).
- II) **Citotóxico mediado por anticuerpos de tipo IgG o IgM.**
- III) **Inmunocomplejos.**
- IV) **Mediado directamente por células del Sistema Inmune.**

En resumen:

I) Ya hemos explicado que la hipersensibilidad alérgica o de tipo I tiene lugar cuando un alergeno contacta con la IgE fijada a un receptor FC_{ϵ} en la membrana del mastocito, produciéndose la liberación de los mediadores moleculares de la célula que provocan los síntomas característicos de la reacción.

II) En la hipersensibilidad citotóxica de tipo II o mediada por anticuerpos, sucede que una inmunoglobulina de la clase IgG o IgM se fija a un antígeno específico localizado en una membrana celular y una vez ahí, bien activa la cascada del Complemento, bien fija una célula citotóxica con receptores Fc apropiados a través del fragmento Fc del anticuerpo, lo que da lugar en ambos casos a la lesión de la célula diana (la que lleva el antígeno fijado en la membrana).

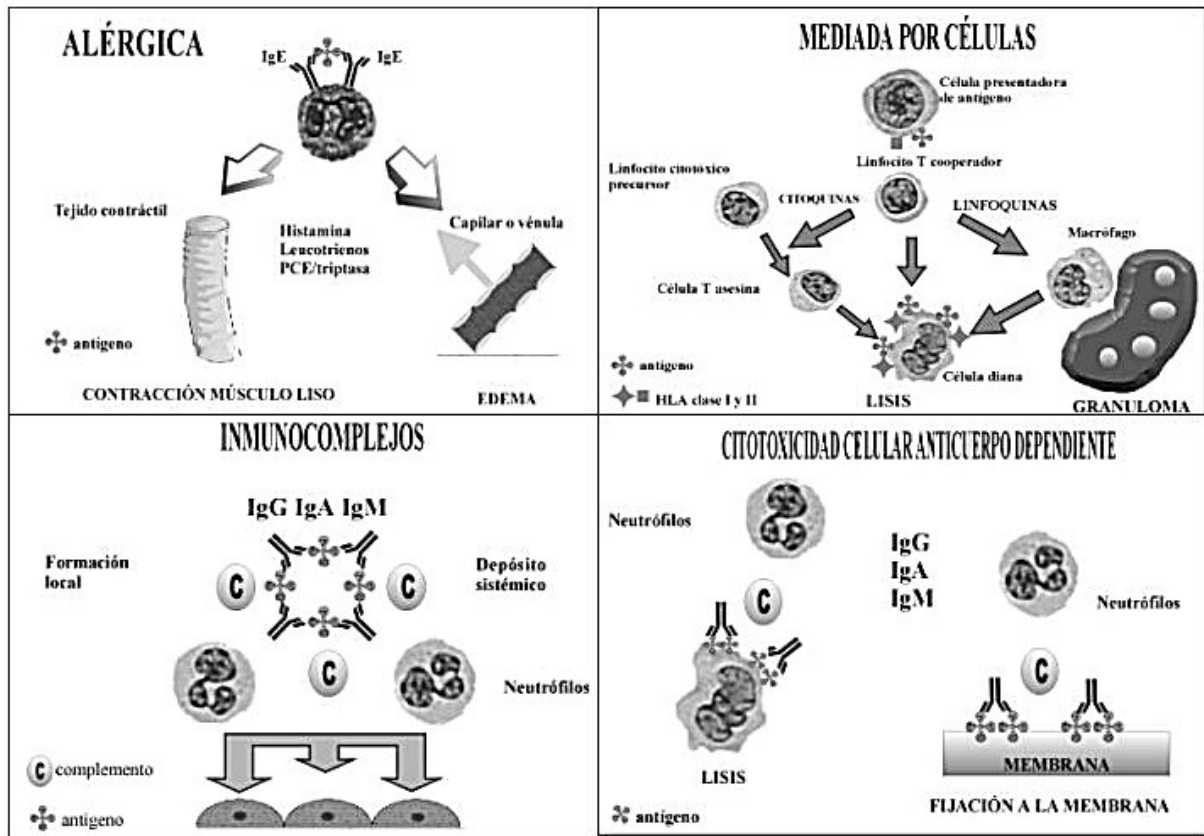


Figura 2. Mecanismos de daño tisular mediados por el Sistema Inmune.

PCE: Proteína Catiónica del Eosinófilo. HLA clase I, II: Moléculas del Sistema Principal de Histocompatibilidad de clase I (A,B,C) o de clase II (DR,DQ,DP).

III) La reacción de hipersensibilidad tipo III inducida por la formación de inmunocomplejos (compuestos moleculares formados por la unión de antígenos con sus anticuerpos específicos en la fase soluble del torrente circulatorio) se desarrolla debido a la deposición de aquellos en los endotelios vasculares, sobre todo en los lugares donde existen membranas filtrantes. Una vez sobre el endotelio, los inmunocomplejos activan las plaquetas, los sistemas de la coagulación, fibrinolítico y del Complemento, dando lugar a una vasculitis local o generalizada.

IV) En la hipersensibilidad tipo IV no intervienen anticuerpos como en los tres casos anteriores: los linfocitos T, directamente, se combinan con antígenos de la superficie celular y se activan, secretando **citoquinas** que atraen monocitos y otros linfocitos al sitio de reacción. Las células recién llegadas liberan, a su vez, otras citoquinas que provocan la migración de más células hacia el foco inflamatorio que acaban por lesionar el tejido que sufre la reacción.

Se distinguen tres tipos de hipersensibilidad mediada por células:

- De contacto.
- Tuberculínica.
- Granulomatosa.

Las dos primeras son autolimitadas, la última traduce la incapacidad del Sistema Inmune para manejar un antígeno y como no puede eliminarlo, lo cubre con una serie de acúmulos celulares (granuloma).

AUTOINMUNIDAD

Aunque desconocemos, en último término, como se las ingenia el S.I. para discriminar entre lo propio y lo extraño, los datos que el trabajo experimental ha reunido hasta ahora apuntan a tres mecanismos básicos:

- 1) **Eliminación clonal:** Eliminación de los clones linfocitarios autorreactivos durante el desarrollo celular (Ontogenia).
- 2) **Anergia clonal:** Bloqueo o eliminación de moléculas que en la superficie celular llevan a cabo el reconocimiento antigénico de lo propio.
- 3) **Inhibición clonal:** Inhibición o regulación de las células autorreactivas residuales por otras células o moléculas que suprimen a aquellas específica o inespecíficamente.

Estos tres tipos de procesos, **eliminación clonal, anergia clonal e inhibición clonal**, afectan fundamentalmente a los linfocitos T. Las células o linfocitos B no necesitan, a priori, ser reguladas directamente ya que la síntesis de anticuerpos depende, en el 95% de los casos, de la ayuda que les prestan los linfocitos T, de manera que mientras funcionen los mecanismos de control de éstos, las respuestas autoinmunes humorales estarán también bloqueadas.

Los mecanismos de tolerancia inmunológica funcionan generalmente bien en los vertebrados; sin embargo, el sistema inmune de algunos de sus individuos promueve fenómenos autoagresivos que a menudo se asocian con "lesiones autoinmunes". La presencia de una enfermedad autoinmune supone, bien la existencia de un sistema de mecanismos que puentea la falta de ayuda de las células T hacia las células B secretoras de autoanticuerpos o bien la de otro que provoca la activación de las propias células T autorreactivas residuales y que actúa independiente o concomitantemente con el anterior (Ver tabla II).

Tabla II.- Mecanismos posibles generadores o mediadores de fenómenos autoinmunes.

Puenteo de células T autorreactivas	Estimulación de células T autorreactivas
Activadores policlonales de células B. Efecto portador ("carrier").	Mimetismo o similitud molecular. Anticuerpos antiidiotipo. Disregulación de la actividad supresora. Expresión "errónea" de Ag. HLA de clase II. Secuestro antigénico.

La falta de ayuda de las células T para los linfocitos B autorreactivos puede sortearse si en el curso de un proceso inflamatorio intervienen **activadores policlonales autónomos de células B** - p.e. endotoxina o virus de Epstein Barr (VEB) -. Este tipo de activación de los linfocitos B, sin que se necesite la intervención de los linfocitos T, quizá explique la presencia transitoria de autoAc en el curso de una **Mononucleosis** (inf. por EBV) u otras infecciones virales o bacterianas. La síntesis de autoAc, puenteando los mecanismos de ayuda de las células T, puede inducirse, igualmente, por medio del llamado "**efecto carrier**" o **efecto portador**, que permite a las células B autorreactivas recibir ayuda de otras células T cuando un determinante antigénico extraño se une covalentemente a un hapteno propio sobre la superficie celular: Las células T cooperadoras que reconocen el determinante extraño pueden, entonces, ayudar a los linfocitos B a sintetizar autoAc. (Véase fig. 3).

Fenómenos de este tipo parecen estar en la base de la **Anemia Hemolítica Autoinmune** que se desarrolla tras la administración de **Alfa-Metildopa** o en la **infección por Mycoplasma Pneumoniae**.

La estimulación de células T autorreactivas, normalmente en reposo, podría llevarse a cabo de diversas maneras:

1) **El mimetismo o similitud molecular** entre haptenos de microorganismos y determinantes antigénicos de los tejidos del huésped podría generar una reacción cruzada contra éstos por parte de los linfocitos activados frente al microorganismo. Este mecanismo que ha sido invocado para explicar el

ataque inmunológico a los tejidos cardiacos tras varios episodios de fiebre reumática, seguramente precisa condiciones adicionales para ser operativo, puesto que la similitud molecular entre los haptenos del patógeno y el huésped es un hecho relativamente frecuente sin que por ello se deriven, necesariamente, efectos deletéreos.

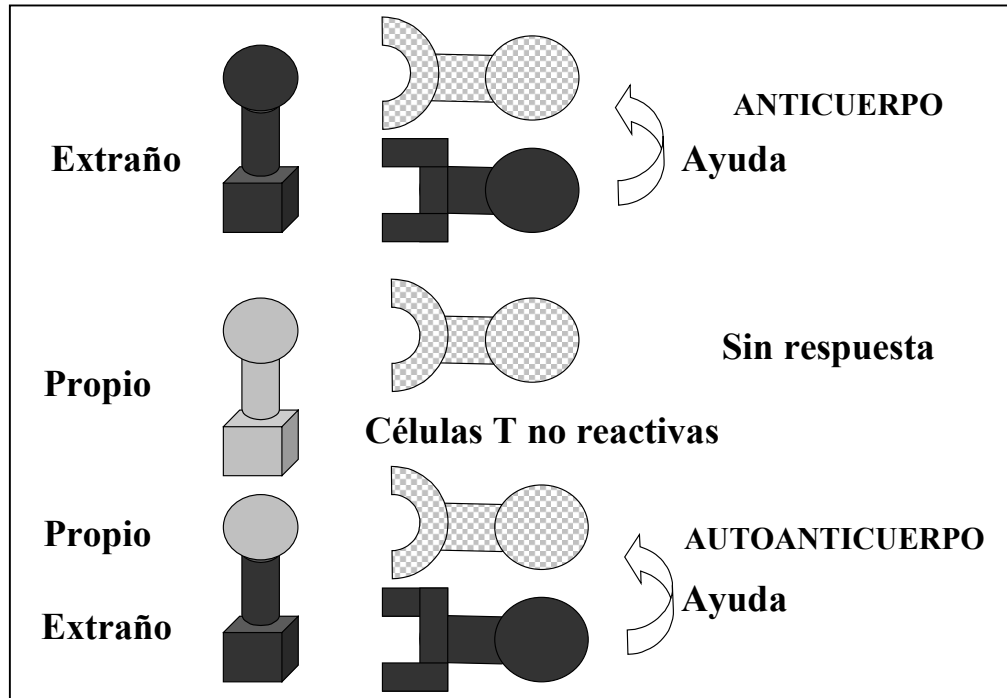


Figura 3. Efecto carrier o portador mediante el cual la célula T reactiva con determinantes extraños puede proporcionar ayuda a linfocitos B autoagresivos cuando se unen antígenos propios con haptenos extraños.

2) En el curso de una respuesta inmune, la presencia de los Acs liberados en primer lugar incita la síntesis de una segunda oleada de éstos que reconocen el idiotipo de los Acs iniciales. El idiotipo presenta una forma complementaria a la del determinante antigénico con el que reacciona y por tanto se espera que la forma del antiidiotipo se parezca a la del determinante perteneciente al antígeno que originó la respuesta inmune. (Véase fig.4). Así pues, al menos una parte de los Acs antiidiotipo, portadores de estructuras moleculares similares a las de los patógenos, podrán combinarse con componentes de la superficie celular (p.e. receptores, inmunoglobulinas de membrana) con afinidad para las estructuras moleculares de dichos patógenos. En definitiva, algunos **Acs antiidiotipo pueden actuar como autoanticuerpos**. Lógicamente este mecanismo es también aplicable al receptor antigénico de la célula T.

Los anticuerpos antirreceptor que aparecen en enfermedades como **la Miastenia Gravis, la Tiroiditis o la Diabetes Mellitus** podrían tener este origen y, de paso, este mecanismo nos ayudaría a explicar por qué muchos autoAcs reaccionan con estructuras que se unen a virus (DNA, RNP, fragmentos de RNA, Enzimas).

3) La propensión que algunos individuos y sus familiares tienen a padecer determinados procesos de carácter autoinmune sugiere la presencia de una alteración de sus mecanismos inmunorreguladores (disregulación inmunológica). Diversos estudios apuntan a que en la base de algunas enfermedades autoinmunes de carácter familiar podría existir un **defecto en la generación de actividad o células supresoras** encargadas, normalmente, de mantener inactivos determinados clones de células T cooperadoras autorreactivas.

4) En el curso de algunas enfermedades humanas tales como **la Diabetes Mellitus Juvenil, la Tiroiditis o la Cirrosis**, las células beta, los tirocitos o los hepatocitos expresan en su membrana

antígenos HLA de clase II, hecho que no sucede en condiciones normales. Esta **expresión "inadecuada" o "inapropiada" de Ags HLA clase II** ha sido vista como un posible mecanismo

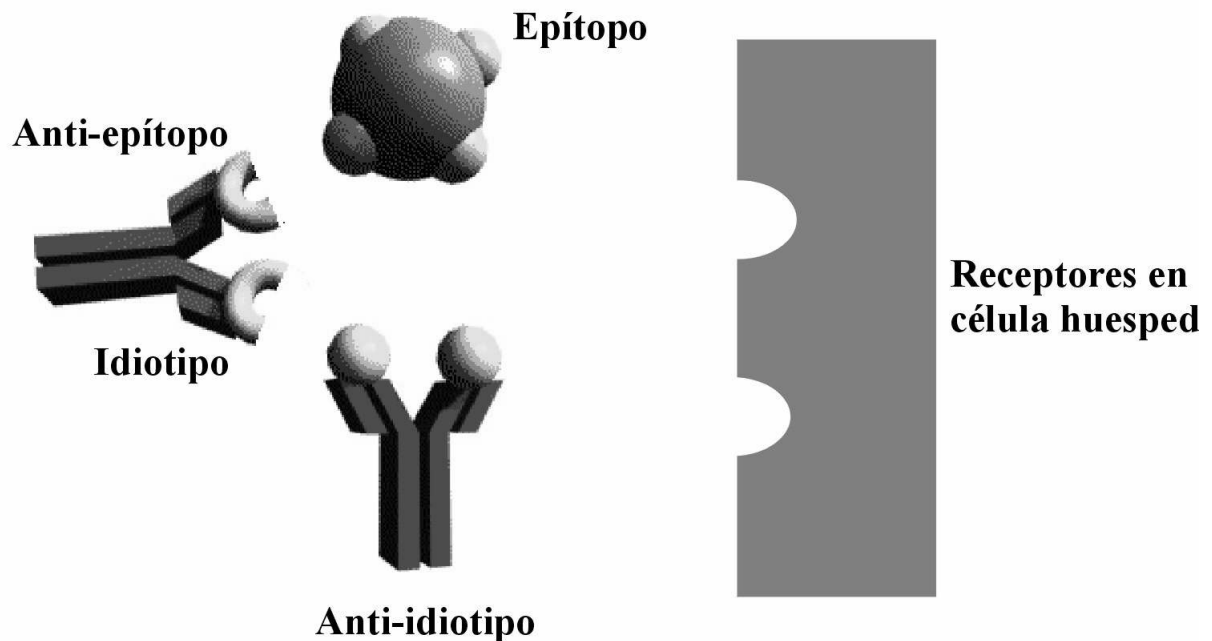


Figura 4. Esquema de cómo la reactividad antiidiotípica puede manifestarse al mismo tiempo como un fenómeno autoinmune.

estimulador de linfocitos T cooperadores autorreactivos que inducirían la síntesis de autoAcs o la activación de linfocitos T citotóxicos autoagresivos. Sin embargo, la expresión de moléculas HLA de clase II es un fenómeno que acompaña comúnmente al proceso inflamatorio durante el curso de la enfermedad y seguramente sea un fenómeno secundario que podría tener un significado incluso contrario al que se ha querido ver, pues algunos trabajos apuntan la posibilidad de que la expresión de estas moléculas en la respuesta inflamatoria sirva para inducir fenómenos supresores sobre el propio sistema inmune y evitar que éste se active más allá de lo deseable.

5) Determinados procesos autoinmunes parecen originarse cuando los linfocitos reconocen autoantígenos con los que hasta ese momento no ha entrado en contacto. En efecto, algunas formaciones tisulares contienen áreas a las que el S.I. no accede durante el desarrollo ontogénico, de forma que si, por cualquier motivo, los **antígenos secuestrados** encerrados en esos "santuarios" son liberados, serán reconocidos como extraños por las células T del propio huésped, ya que en su momento no se desarrollaron mecanismos de tolerancia frente a ellos.

La **oftalmia simpática** o la orquitis que acompaña a la **inflamación de las parótidas** se producirían por el ataque inmunológico contra las proteínas de las lentes oculares o las de los espermatozoides liberadas durante el proceso inflamatorio.

Seguramente, la mayor parte de las veces, la enfermedad autoinmune surgirá cuando se combinen varios de los procesos o mecanismos mencionados o otros aún por descubrir, pues algunos pacientes con enfermedades severas etiquetadas como autoinmunes no presentan mejoría alguna, o ésta es muy leve, a pesar de recibir tratamientos inmunosupresores pesados para los componentes del Sistema Inmune considerados como operativos en este tipo de agresiones.

Es cierto también que en los últimos años se han aislado linfocitos T autorreactivos en pacientes recuperados de procesos o enfermedades autoinmunes; esto sugiere que la **supresión activa** debe ejercer un papel esencial en cualquier momento de la vida de los vertebrados.

REFERENCIAS

Abbas A.K., Lichtman AH., Pober J.S. Inmunología Celular y Molecular. Segunda Edición. Interamericana, Mc Graw-Hill, Madrid 1995.

Mygind N, Dahl R, Pedersen S & Thestrup-Pedersen K. Essential allergy. Second edition. Backwell Science Ltd., Oxford, 1996.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS “IN VIVO”

Javier Fernández

Introducción

Pruebas cutáneas

Inmediatas

Tardías

Pruebas de provocación

INTRODUCCIÓN

Las pruebas cutáneas son el método por excelencia de estudio de las enfermedades alérgicas. Fueron introducidas primitivamente por Blackley en 1865, y aunque posteriormente Mantoux introdujera las pruebas intradérmicas, fueron Lewis y Grant los que introdujeron el prick test, tal como lo conocemos ahora, a principios del siglo XX. Los cambios introducidos en los últimos años han hecho que las pruebas cutáneas hoy en día se utilicen, además de como método diagnóstico, para comprender mejor la patofisiología de la reacción alérgica y el mecanismo de acción de los medicamentos antialérgicos, utilizándose además en estudios epidemiológicos, estandarización de alérgenos, estudios farmacológicos, etc..

No obstante en alergia la **historia clínica** todavía representa la pieza fundamental del diagnóstico, tanto para definir la enfermedad o patología que afecta al individuo, como para relacionar los diferentes alérgenos que pueden intervenir en dicha patología. La realización de estudios complementarios no dirigidos por la historia clínica nos puede llevar a equivocar los agentes o alérgenos causales, o a plantear ímprobos estudios con resultados negativos.

Por ello es muy útil la realización de un cuestionario alergológico, mediante el cual se intenten relacionar los síntomas de los pacientes con los posibles agentes causales, con por ejemplo los gatos, los agentes desencadenantes, como por ejemplo los irritantes, el viento, la exposición, etc., y además conocer los hábitos, el lugar de residencia, su trabajo, e incluso otros aspectos como los psicológicos que puedan influir en su patología.

PRUEBAS CUTÁNEAS INMEDIATAS

Técnicas de las pruebas cutáneas

Hoy en día los dos métodos más empleados son el **Prick test**, donde el alérgeno o antígeno se deposita sobre la piel y por medio de una lanceta se introduce en la epidermis, o bien las **Pruebas Intradérmicas**, donde el alérgeno se inyecta en la dermis. Ya no se usan los métodos de **escarificación**, en donde se realizaba una arañazo lineal, donde después se depositaba el alérgeno, porque era muy difícil estandarizar el tamaño y la profundidad del arañazo.

Antes de realizar unas pruebas cutáneas se deben tener en cuenta las precauciones que se describen en la tabla I.

Tabla I. Precauciones para hacer pruebas cutáneas

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Las pruebas cutáneas no se deben realizar sin la presencia de médico que pueda tratar de inmediato las reacciones sistémicas. 2. Debe de haber un kit de emergencia, especialmente con adrenalina. 3. Se debe tener cuidado cuando el paciente presente síntomas 4. Se deben utilizar extractos conocidos y con experiencia y a la dilución adecuada 5. No se deben realizar pruebas sobre piel en mal estado o con dermatofismo 6. Se debe haber retirado la medicación que afecta las pruebas cutáneas 7. Se debe incluir siempre los controles positivos y negativos. |
|---|

Técnica del Prick

El primer paso antes de proceder a realizar el Prick test se limpia la piel con antiséptico incoloro, como el alcohol, y se marcan los puntos donde se realizan las punciones con rotulador y luego se coloca la gota de alérgeno y con una lanceta a través de la gota se inserta o atraviesa la epidermis directamente con las lancetas de 1 mm o en ángulo, elevando la lanceta después de entrar en epidermis para elevar una pequeña parte de la misma evitando el sangrado. Después de realizar la misma operación con los alérgenos elegidos, se secan las gotas 1 minuto después. Esta técnica es la que se conoce como **Prick directo**, necesitando una lanceta por alérgeno para evitar contaminaciones o mezclas de alérgenos. (Ver figura 1 y 2). Una variante, consiste en primero hacer la punción y luego colocar la gota para que penetre el alérgeno en la epidermis, lo que sería **Prick indirecto**.

Actualmente las lancetas que se utilizan especialmente para estudios se han estandarizado y miden 1 mm de punta, como la Morrow Brown, que se inserta perpendicular sobre la gota en lugar de en ángulo, y permite una realización más reproducible, siendo más independiente del que realiza la técnica.

Los errores más comunes durante la realización práctica son, poner muy juntas las gotas, inducir sangrado, no penetrar suficiente en la piel, especialmente con las lancetas antiguas, y extender los alérgenos al ponerlos o secarlos.

Su lectura se realiza a los 10-15 min. y bien se compara con el tamaño producido por la Histamina o bien se mide el diámetro o el área de la pápula.



Figura 1. Prick

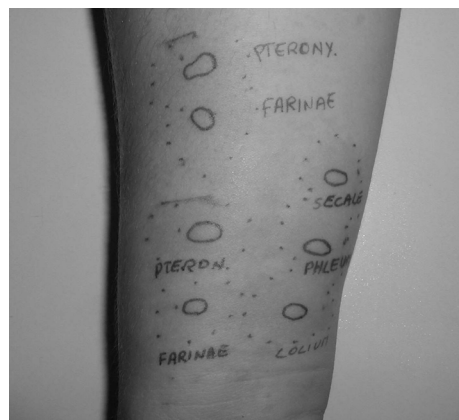


Figura 2. Resultados

En las **Pruebas Intradérmicas (ID)**, con las jeringuillas de insulina y con una aguja fina se introduce una cantidad de 0.01 a 0.03 ml en la dermis con la cara abierta de la aguja hacia arriba y en un ángulo de 45°. Antes debe hacerse los mismo preparativos que para el Prick, deben extraerse todas las burbujas para que no se produzca una falsa pápula o despegamiento por el aire introducido. Su lectura inmediata se realiza a los 20 min., pero se puede realizar una lectura tardía, a las 6h. y/o a las 24-48 h.

Los errores más comunes son la inyección de cantidades excesivas o muy juntas, la alta concentración de los alérgenos o antígenos que den falsos positivos, o su inyección en vasos sanguíneos. Esta técnica tiene más riesgo de producir reacciones generales severas que el Prick, de tal forma que el alérgeno debe utilizarse a una concentración 100 o 1000 veces inferior a la utilizada en Prick.

Aunque como el Prick se puede utilizar para todo, en la practica se ha reducido su uso a medicamentos, venenos de himenópteros y hongos, siendo el Prick tests el screening inicial.

En todos los casos se utiliza un control negativo (suero fisiológico) y un control positivo (histamina), de tal forma que si el control negativo es de más de 3 mm o el positivo es de menos de 3 mm, las pruebas cutáneas no son muy valorables.

Las pruebas cutáneas constituyen la primera herramienta en el estudio de las enfermedades alérgicas IgE mediadas, pero dependen de los extractos utilizados. Se recomienda que se utilicen siempre que se pueda extractos estandarizados. No se debe olvidar que algunos extractos pueden inducir reacciones positivas por mecanismos no inmunológicos, al liberar inespecíficamente histamina de los mastocitos, como la codeína, opiáceos, vancomicina, ciprofloxacino y relajantes musculares de tipo amonio cuaternario.

Graduación de las pruebas cutáneas

El Prick test se lee a los 10-15 minutos, y las ID en lectura inmediata a los 20 minutos. Se debe leer el tamaño de la pápula, que se puede recoger, marcando primero el perímetro, con cinta adhesiva transparente y luego medir a bien los diámetros transversales o bien el área. Pero a efectos prácticos se estima de 1+ a 4+, siendo 4+ de un tamaño similar a la pápula producida por la histamina a una concentración de 1 mg/ml de histamina base.

La respuesta tardía de la respuesta inmediata IgE, no tiene un significado preciso por el momento y no se recoge con los neuroalérgenos, pero si con los medicamentos cuando aparece. Como se ha indicado anteriormente se consideran positivos los Prick que producen una pápula de >3mm y hasta 10 mm.

El Prick test se utiliza para estandarizar biológicamente los extractos de alérgenos, teniendo como referencia a la histamina, o para estudios epidemiológicos.

Aunque existen otros métodos de pruebas cutáneas, como la transferencia pasiva o la técnica de ventana, estas apenas se utilizan por sus complicaciones infecciosas o técnicas respectivamente.

Factores que afectan a las pruebas cutáneas

Edad: Solo en niños muy pequeños, se aprecia una mayor reacción refleja de la piel y por tanto mayor eritema que pápula, y en general la respuesta no declina hasta muy avanzada edad.

No hay diferencias en genero o color de la piel aunque el eritema es más difícil distinguirlo en la piel más pigmentada. Tampoco se ven afectadas por los ritmos circadianos, pero si por **la primavera** en caso de escasa sensibilidad a pólenes, aumentando esta la final de la primavera.

En **ciertas enfermedades** como hemodiálisis, o estados de inmunodeficiencias, adquirida o medicamentosa suele estar disminuida la reactividad cutánea y es más difícil de interpretar.

Realmente los que más afectan las pruebas cutáneas son **los medicamentos**, y entre ellos destacan los **antihistamínicos**, en general hay que suspenderlos entre 7 y 10 días, con algunos casos como el astemizol, que debe ser más de 1 mes. Los antidepresivos tricíclicos, fenotiazina y tranquilizantes deben suspenderse al menos una semana antes. También los B-adrenérgicos inhalados, deben suspenderse 24 horas o las teofilinas.

Interpretación de los resultados

La aparición de un test positivo no implica necesariamente que la clínica del paciente se deba a los alérgenos, porque hay veces que las sensibilizaciones preceden a los síntomas o bien estas son pasajeras como en el caso de las producidas por picaduras de abejas y avispas. También puede haber **falsos positivos** y sobretodo **falsos negativos**. Estos últimos son más frecuentes, por el uso de extractos de baja potencia, uso de medicamentos que inhiben la respuesta cutánea, enfermedades concomitantes o mala técnica. Esto último es lo que más frecuentemente genera falsos positivos.

Utilizando extractos estandarizados biológicamente, existe un grado alto de concordancia entre las pruebas cutáneas y los métodos in vitro (entre el 85% y 95%), siendo más sensibles pero algo menos específicos. También con los tests de provocación son muy concordantes, especialmente cuando la historia es muy sugestiva y las pruebas cutáneas son muy positivas.

En conclusión las pruebas cutáneas son el método de elección en el diagnóstico de las enfermedades alérgicas o IgE mediadas. Y a pesar de ser relativamente fácil de hacer requieren una gran experiencia para su optimización.

PRUEBAS CUTÁNEAS TARDÍAS

Pruebas Epicutáneas y de Fotoparche.

Las pruebas epicutáneas o de contacto se utilizan para el diagnóstico de la **dermatitis de contacto**, es decir para buscar el agente causal del eczema de contacto. Representan el mejor método para el estudio de las reacciones de hipersensibilidad tipo IV, es decir mediada por células (linfocitos).

Se utilizan unos parches donde se impregna el alérgeno, habitualmente en un medio untuoso como la vaselina, para que se adhiera bien y penetre en la piel, generalmente se aplican en la espalda, tapando todo ello con esparadrapo y realizando su lectura a las 48 horas, aunque en algunos casos se utilizan 72 o 96 horas. Últimamente con ciertos medicamentos se están utilizando de forma experimental, solas o con escarificación como si fueran inmediatas o retardadas, quitando los parches a los 20 min. y a las 24 horas respectivamente.

En la practica se utiliza un panel de alérgenos ya preparados como el "true-test", donde están los contactantes más importantes y habituales (estándares europeos o españoles), y su interpretación se realiza no por medición de la pápula, sino del eritema, solo o con edema o vesículas o incluso necrosis que se produce en la piel.

Estas pruebas aunque se utilizan también para el diagnóstico de las reacciones tardías producidas por los medicamentos, se explican más detenidamente en el capítulo de Eczema de contacto.

El **fotoparche** está basado en la misma técnica pero a las 48 se destapa uno de los duplicados del contactante sospechoso, se irradia con luz UVA, se vuelve a tapar y a las 96 horas se destapan y se compara con el control no irradiado.

PRUEBAS DE PROVOCACIÓN

Con estas pruebas se intenta reproducir de forma controlada la reacción inducida por los alérgenos, bien en el órgano diana, bien por similitud en una mucosa semejante, como la conjuntiva, respecto a la mucosa bronquial, que nos dé la clave del diagnóstico, cuando los métodos in vivo e in vitro han resultado negativos. No obstante la mayoría de las veces solo se utilizan en estudios o bien con medicamentos para valorar más la tolerancia que la respuesta al medicamento.

Tests de provocación conjuntival y nasal

En los tests de provocación conjuntival y nasal se introduce el alérgeno en una dilución adecuada, y siempre en relación con la dosis positiva o que tendría que dar positiva en pruebas cutáneas y se espera que aparezca una respuesta, bien de hiperemia, prurito y lagrimeo a nivel

conjuntival, o de estornudos, prurito y rinorrea a nivel nasal, y además en este último caso se puede estudiar el grado de obstrucción nasal a través del rinomanometro que mide la resistencia producida al paso del aire después de la instilación del alérgeno en la mucosa nasal. En los estudios más recientes se están determinando en las secreciones producidas por la provocación ocular o nasal ciertos mediadores, como kininas, histamina, prostaglandinas o tryptasa, como respuesta al alérgeno.

Test de provocación bronquial

Se estudiará más en detalle en el capítulo sobre Asma bronquial, pero conviene saber que se puede estudiar la **respuesta bronquial inespecífica** con medicamentos como la histamina, metacolina, ejercicio o frío, y la **respuesta bronquial específica** directamente con los alérgenos en dilución e inhalados. En ambos casos después de la inhalación de los desencadenantes inespecíficos o de los alérgenos se mide la caída de los parámetros espirométricos simples como el FEV1 o el pico flujo espiratorio máximo PEFr, a intervalos de tiempo y con incrementos del fármaco o del alérgeno hasta conseguir una caída del FEV1 del 20% o alcanzar una dilución que produciría dicha caída en una persona normal.

En general solo se realizan para estudios o en el caso de alergia ocupacional. No suelen entrañar muchos riesgos, pero a veces hay que dar broncodilatadores para las caídas del FEV1 inmediatas y monitorizar la respuesta tardía a las 6 horas y al día siguiente con los alérgenos, por si hubiera que dar corticoides además de broncodilatadores.

Test de provocación oral

Especialmente utilizado en el **diagnóstico de la alergia a alimentos**, también se utilizan en alergia a medicamentos, debido al escaso valor tanto de las pruebas cutáneas como de los métodos “in vitro”.

Consiste en la administración de dosis progresivas del alimento o medicamento hasta la aparición de síntomas, **test abierto** que en el caso de alimentos pueden ser inespecíficos y que requieren el **estudio ciego o doble ciego** para evitar la aparición de síntomas que los enfermos relacionan con el olor, sabor, aspecto de los alimentos o incluso los factores psicológicos de la relación medico-paciente. Los síntomas de reacción inmediata suelen aparecer en las primeras 2 horas, pero no debemos olvidar la posibilidad de reacciones tardías. Se explicará más en detalle en los capítulos correspondientes.

Esta tipo de test también se utiliza en el diagnóstico de la **alergia a medicamentos**, en la mayoría de los casos para probar la tolerancia al medicamento sospechosos o a otros afines o relacionados bien por estructura o por efecto terapéutico como los AINES.

REFERENCIAS

- Dreborg S, Frew A. Position paper: Allergen standardization and skin test. *Allergy* 1993; 48(suppl 14): 49-82.
- Mygind N, Dahl R, Pedersen S & Thestrup-Pedersen K. *Essential allergy*. Second edition. Backwell Science Ltd., Oxford, 1996.
- Middleton E. Jr., Reed Ch., Ellis EF., Adkinson F., Yunginger JW. & Busse W.. *Allergy: Principles and Practice*. Fifth edition. Mosby Year-book, Inc., St. Louis Missouri, USA 1998.

METODOS DIAGNOSTICOS "IN VITRO" EN ALERGOLOGIA

José Vicente Castelló

Introducción

Determinación de IgE total.

Determinación de IgE específica.

Test de liberación de histamina y otros mediadores

Test de degranulación y activación de basófilos.

Test de transformación linfoblástica (TTL).

INTRODUCCIÓN

El objetivo de los métodos diagnósticos en alergología consiste en determinar el alérgeno/s causantes de la reacción o enfermedad alérgica a través de la determinación de su anticuerpo específico o célula específica. En definitiva se trataría de determinar la presencia o ausencia de una sensibilización específica, para lo cual nos basaríamos en los siguientes puntos (los dos primeros ya comentados en el capítulo anterior):

1º. - Historia clínica.

2º. - Tests "in vivo".

3º. - Tests "in vitro".

- a) Determinación de IgE total.
- b) Determinación de IgE específica.
- c) Test de liberación de histamina y de otros mediadores.
- d) Test de degranulación o de activación de basófilos.
- e) Test de transformación linfoblástica (TTL).

DETERMINACIÓN DE IgE TOTAL

El desarrollo de técnicas extremadamente sensibles, con capacidad para detectar moléculas cuya concentración en sangre se encuentra en orden de nanogramos/ml. ha permitido poder llegar a cuantificar los niveles de IgE total e IgE específica.

Dichas técnicas se pueden clasificar en dos grupos:

- -Radioinmunoanálisis (RIA).
- -Enzimoimmunoanálisis (EIA) o ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay).

Se basan en dos fenómenos biológicos:

- a) La elevada especificidad de los anticuerpos.
- b) La capacidad de generar una señal detectable por medios externos y cuya intensidad será proporcional a la cantidad de moléculas que existen en la muestra. En el RIA la señal es producida por un isótopo radiactivo (p.e. ¹²⁵I) y en el ELISA por un cambio en la coloración, debido a la degradación de un sustrato cromogénico por una enzima.

Los pasos básicos a seguir para la realización de estos ensayos en fase sólida son los siguientes (Figura 1):

1º. - Inmovilización del antígeno o anticuerpo en la fase sólida.

2º. - Incubación con la muestra (habitualmente suero) de modo que se produzca la reacción antígeno-anticuerpo (Ag-Ac).

3°.- Proceso de amplificación o modulación. Este último paso trataría poner de manifiesto la unión Ag-Ac a través de un anticuerpo monoclonal o policlonal anti-IgE humana unido a un marcador isotópico (RIA) o enzimático (ELISA) capaz de generar una señal cuantificable.

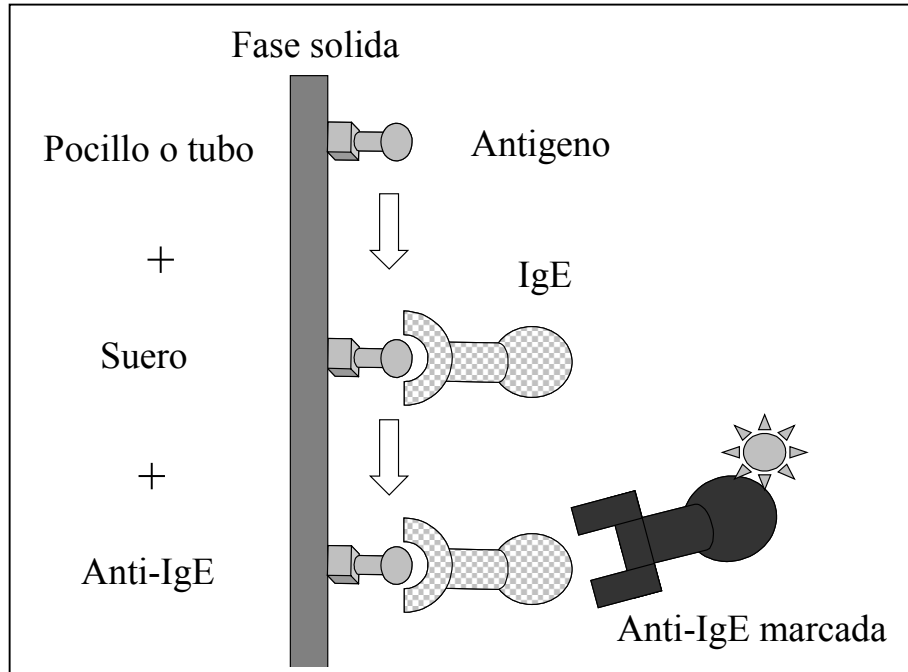


Figura. I. Pasos para la realización de ensayos en fase sólida.

Actualmente Las técnicas más utilizadas para la determinación de IgE total (Fig.2) y específica debido a su sencillez, alta sensibilidad e inocuidad, (no se manipula material radiactivo como en el radioinmunoanálisis) son: **los enzimoimmunoanálisis**.

PUNTOS CLAVE

INDICACIONES CLÍNICAS PARA LA DETERMINACIÓN DE IGE TOTAL:

- Diagnóstico del Síndrome de HIPER IgE.
- La IgE seriada solo estará indicado en el seguimiento de la Aspergillosis broncopulmonar alérgica, ya que durante las reagudizaciones se produce un importante incremento.
- Estudio de familias atópicas.
- No resulta útil utilizar estos tests de forma rutinaria para discernir procesos alérgicos de los no alérgicos. Habitualmente la propia historia clínica nos debe aportar mayor información.

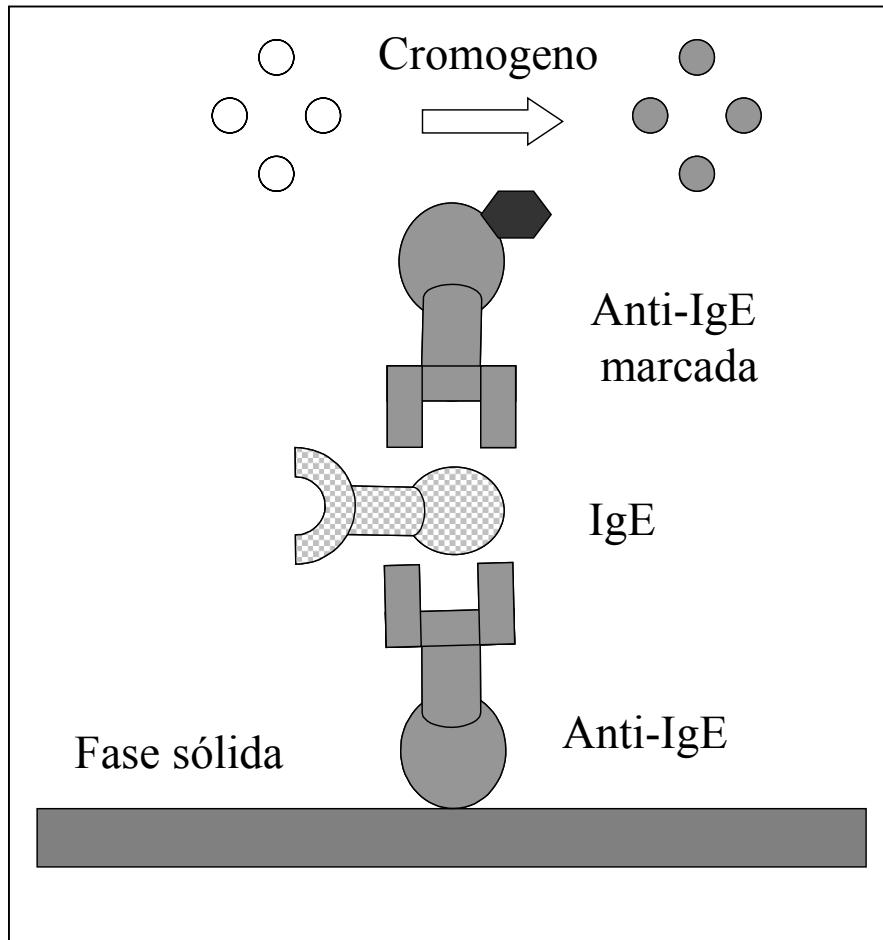


Figura 2. EIA doble o sandwich-EIA para la cuantificación de IgE total

DETERMINACION DE IgE ESPECIFICA:

El método se basa en un ELISA tipo SANDWICH donde en la fase sólida se encuentran unidos los alérgenos (antígenos), a los que se fijará la IgE específica del suero del paciente (Fig.3).

Entre los Kits diagnósticos existentes en el mercado hay grandes diferencias, dependiendo del tipo de fase sólida a la que esté unida el antígeno, del anticuerpo (policlonal o monoclonal), del marcador que genera la señal, unidades en las que se expresa el resultado y los sistemas de referencia utilizados (Tabla I). Todas estas diferencias hacen que en ocasiones, los resultados obtenidos de diferentes kits diagnósticos no sean comparables entre sí.

Tabla I. Diferentes métodos comerciales de ELISA

	FASE	ANTICUERPO	MARCADOR	UNIDADES	REFERENCIA
Ala-STAT	Líquida	Monoclonal	Peroxidasa	U/ml	Lolium
Inmuno	Celulosa	Policlonal	Bgalactosidasa	Ku/l	Mieloma
CAP	Flexible				IgE
RAST	Celulosa	Policlonal	Bgalactosidasa	PRU/ml	Abedul
Phadebast					
EAST	Papel	Policlonal	Fosfatasas alcalinas	AU/ml	Policlonal de centeno

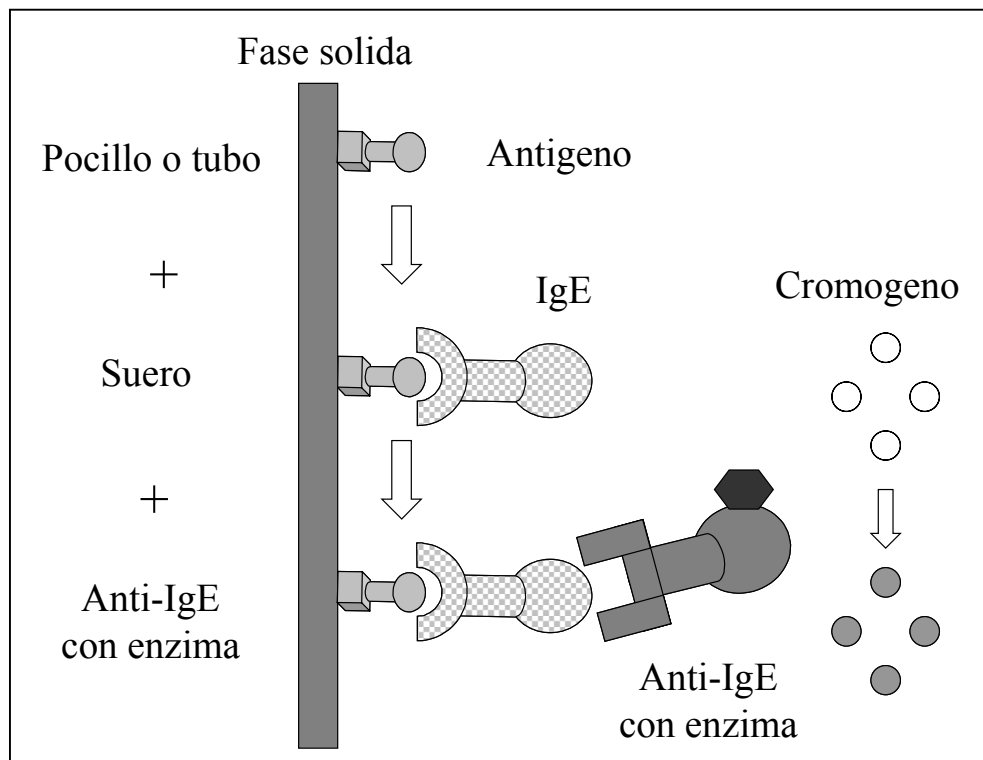


Figura 3. EIA para la cuantificación de IgE específica.

PUNTOS CLAVE

INDICACIONES CLÍNICAS DE LA DETERMINACIÓN DE IGE ESPECÍFICA:

- Nunca será una alternativa a la historia clínica y las pruebas cutáneas.
- Nunca se utilizará como método de screening de las enfermedades alérgicas.
- Pacientes con dermatografismo o dermatitis severa.
- Pacientes que han tomado antihistamínicos.
- Niveles de sensibilización extremos (las pruebas cutáneas podrían desencadenar un episodio de shock anafiláctico).
- Valoración de alérgenos tóxicos.
- Ayuda para la interpretación de las pruebas cutáneas dudosas.

TEST DE LIBERACION DE HISTAMINA Y DEGRANULACIÓN DE BASÓFILOS:

El test de liberación de histamina trataría de demostrar la existencia de IgE específica unida al basófilo, y por lo tanto, evaluaría mejor la situación del paciente alérgico, a diferencia de aquellos tests que determinan solo la IgE circulante.

El basófilo tiene aproximadamente una media de 500 a 500000 moléculas de IgE por célula. La cantidad de IgE presente en la superficie del basófilo parece ser un reflejo de la IgE sérica, no obstante no existe una correlación entre el número total de moléculas de IgE y la respuesta de los basófilos al contacto con los alérgenos, es decir lo que estaríamos midiendo en estos casos no es

solo la detección de IgE específica unida al basófilo sino también la capacidad que tiene éste para liberar mediadores.

Métodos:

La primera etapa es común en todos los ensayos, difiriendo unos de otros en las técnicas de cuantificación de la histamina. Durante esta etapa utilizaremos leucocitos preenriquecidos (leucocitos separados de los hematíes por sedimentación con dextrano) o bien sangre total, para incubarla con el antígeno. Tras producirse la reacción del antígeno con la IgE unida al basófilo dará lugar a la liberación de mediadores (histamina) al medio que podremos cuantificar.

Métodos para la detección de histamina:

1)FLUORIMETRICOS:

Los métodos fluorimétricos son los más utilizados actualmente y se basan en la unión del O-Ptalaldehido con la histamina para formar un producto fluorescente cuya señal medirá un espectrofotómetro.

Este método fue automatizado por Siriganiam permitiendo evaluar 30 muestras en una hora, siendo su sensibilidad cercana a 1 nanogramo, no obstante sus limitaciones vienen establecidas por su complejidad técnica, la existencia de aminas diferentes a la histamina que puedan dar lugar a fluorescencia y la necesidad de utilizar un gran volumen de sangre.

Actualmente el método fluorimétrico se ha modificado utilizando filtros de vidrio, debido a que la histamina se une selectivamente a ellos tras su liberación.

Este método en fibra de vidrio utiliza pocillos de microtitulación que se recubre con estándares, antiIgE y alergenos en diferentes titulaciones, permitiendo de esta manera analizar un gran número de muestras (400 determinaciones/hora) sin precisar gran volumen de sangre.

2)ENZIMOINMUNOENSAYO:

Consiste en la metilación del hidróxilo aromático de la histamina por la enzima N-metiltransferasa, siendo la S-Adenosil metionina la que cede los grupos metilo marcados con C14 ó tritio.

La histamina la transformamos en un metabolito marcado radiactivamente capaz de ser detectada por un contador beta.

El inconveniente de esta técnica es su elevada complejidad y la necesidad de medios muy sofisticados (contador beta); no obstante su sensibilidad y especificidad son superiores a los métodos bioquímicos.

3)R.I.A.:

La histamina que contiene el suero compite en la fase líquida con un complejo histamina-albúmina marcado con I¹²⁵ en su unión a un Ac. monoclonal antihistamina pegado a una fase sólida de poliestireno.

La técnica es sencilla de manejo, posee una sensibilidad muy alta, pero su coste resulta muy alto.

4)E.L.I.S.A.:

En este caso el I¹²⁵ de la técnica anterior es sustituido por un marcador enzimático (fosfatasa alcalina).

El uso clínico del test de liberación de histamina esta limitado por factores que influyen sobre la viabilidad celular y también por la falta de reactividad de los basófilos. Aproximadamente entre el 8-20% de los sujetos, no liberan sus basófilos histamina tras la exposición a anti-IgE, por lo que en estos grupos de pacientes el test no tiene valor.

Aplicaciones:

1)Dentro de la investigación clínica es donde actualmente puede tener mayor difusión.

- Valoración de extractos alérgicos.
- Estudios de los mecanismos por los que se produce la liberación de mediadores.

- Como método para la evaluación de la actividad biológica de los alérgenos durante los pasos de purificación de los mismos.

2) Método para evaluar el estatus alérgico de un enfermo.

- Actualmente algunos grupos de investigación han constatado una disminución en la capacidad de liberación de histamina por los basófilos, tras exposición a alérgenos en pacientes sometidos a inmunoterapia específica.

3) Diagnóstico.

- Para el diagnóstico de alergia a inhalantes puede tener la misma utilidad que las determinaciones de IgE específica, para llegar al diagnóstico definitivo. Existe una buena concordancia entre el test de liberación de histamina, las pruebas cutáneas (Prick test), la determinación de IgE específica y los tests de provocación alérgico específico.
- No obstante para el estudio de la hipersensibilidad alimentaria y las reacciones alérgicas a fármacos debe reservarse al ámbito de la investigación.

También se pueden estudiar otros mediadores como la Triptasa, que se libera en cantidades apreciables en suero, por los mastocitos y basófilos en caso de reacción anafiláctica, y su determinación durante la fase aguda, nos permite conocer si en una reacción determinada, especialmente atribuida a medicamentos, se ha producido una liberación de mediadores alérgicos y por tanto puede ser IgE-mediada.

TEST DE DEGRANULACION Y ACTIVACIÓN DE BASOFILOS:

La incubación de sangre completa con el antígeno producirá la reacción del antígeno con el anticuerpo que se encuentra pegado a la membrana del basófilo, dando lugar a una degranulación. Tras la degranulación, el basófilo pierde la coloración rojo-violácea que tenían sus gránulos (pérdida de la capacidad metacromática), siendo indistinguible del resto de los leucocitos.

La técnica se realiza de forma manual, y por lo tanto sujeta a errores, contando el número de basófilos que existen en los pocillos testigos (sin antígeno) y los pocillos con antígeno. Los resultados se expresan en porcentaje. Se considerará el test positivo si el índice de degranulación es superior al 35%. Esta técnica no supera al test de liberación de histamina, presentando además múltiples inconvenientes: técnica laboriosa, imposibilidad de almacenar las muestras de sangre y la subjetividad en cuanto a la lectura e interpretación de los datos.

Existe ahora una variante en la que en lugar de degranulación se observa **activación de basofilos** a través de Citometría de flujo, que se denomina **BASOTEST o FLOWCAST**. Al igual que la determinación de Histamina, se recogen los leucocitos y se preincuban con los alérgenos o con las diluciones adecuadas de los alérgenos o de los medicamentos, antes de proceder a valorar su activación mediante anticuerpos anti-IgE y anti-CD63, que reconocen el receptor de alta afinidad de la IgE y la activación de basófilos respectivamente. Estos métodos están todavía en fase de experimentación, pero son prometedores en un futuro inmediato.

TEST DE TRANSFORMACION LINFOBLASTICA (TTL):

Test “in vitro” aplicable al diagnóstico de reacciones en las que se sospeche un mecanismo celular (tipo IV). Las reacciones alérgicas a fármacos son el ámbito donde con mayor frecuencia utilizamos estas técnicas.

La técnica consiste en cultivar linfocitos de sangre periférica con mitógenos o antígenos específicos durante un período prolongado, dando lugar a unos cambios morfológicos (transformación blástica) y un aumento de la síntesis de DNA.

Los métodos de lectura de los resultados son de dos tipos: observando directamente las variaciones morfológicas de los cultivos de linfocitos, poco específico, o bien, cuantificando la incorporación de Timidina tritiada por los linfocitos estimulados.

Esta técnica no tiene una amplia difusión en la práctica clínica diaria, no obstante ha demostrado ser útil en el diagnóstico de las reacciones adversas por fármacos donde se hallan implicados mecanismos de inmunidad celular (tipo IV) como las producidas por: antiepilépticos (Carbamazepina), sales de oro, Penicilina y Quinidina.

Actualmente existen variaciones de esta técnica que están en fase de estudio, y que siguen el principio básico de exposición de los linfocitos o basófilos al alérgeno y se valora por citometría de flujo desde marcadores de superficie de activación hasta producción de interleuquinas intracelulares.

En la tabla siguiente se puede observar las diferencias de efectividad diagnóstica entre las distintas técnicas empleadas.

Tabla 2. Efectividad diagnóstica de las técnicas empleadas en alergia

Tipo	PRICK	RAST-ELISA	LIBERACIÓN MEDIADORES	TTL
Sensibilidad	Alta	Alta	Variable-Alta	Media-baja
Especificidad	Alta	Alta	Alta	Media
Alterado por medicamentos	Si	No	Si	No
Alterado por síntomas	Si	No	No	No
Costo	Pequeño	Caro	Muy caro	Muy caro
Realización	En el día	Demorable	No demorable	No demorable
Correlación con provocación	Buena	Buena	Buena	Regular

REFERENCIAS

RMR Barnes. Diagnostic methods and the assessment of allergic diseases. In Allergy and allergic diseases. A. B. Kay. Blackwell science. 1997.

Norverto W. Zwirner. E.L.I.S.A. En fundamentos de Inmunología e Inmunoquímica. Margni. Editorial Panamericana. 1996.

C. Morales, A. Sastre, A. Pelaez. Métodos diagnósticos (II). Pruebas “in vitro”. Tratado de Alergología e Inmunología Clínica. SEAIC. Editorial Luzan. 1995.

Perelmutter LL. In vitro allergy testing. Past, Present and Future. Clinical Reviews in Allergy. 1994; 12:151-165.

RINITIS Y CONJUNTIVITIS ALÉRGICAS

Vicente Jover y Javier Fernández

Rinitis: Introducción y aspectos epidemiológicos

Definición y clasificación de la rinitis

Rinitis alérgica (RA)

Concepto

Fisiopatología

Tipos de RA

Complicaciones

Diagnóstico

Diagnóstico diferencial

Tratamiento

Conjuntivitis alérgica

RINITIS

INTRODUCCION Y ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS

La rinitis es un síndrome producido por la inflamación de la mucosa de las fosas nasales, que se caracteriza clínicamente por síntomas de obstrucción nasal y congestión de las áreas adyacentes, en general con secreción de tipo mucoso, purulenta o acuosa. Puede acompañarse según los casos, de prurito nasal y estornudos, fiebre, afectación ocular, pérdida de olfato y grados diversos de afectación del estado general. Es significativa su **alta morbilidad**, especialmente las rinitis crónicas, por resultar sumamente invalidantes para el paciente, ya que empeoran su capacidad de concentración, dificultan el rendimiento cotidiano e incluso entorpecen las relaciones sociales, incidiendo muy negativamente en su vida emocional.

Los estudios epidemiológicos revelan una gran demanda asistencial por molestias nasales en las consultas médicas, ya que este es el primer síntoma y el más prominente en los pacientes aquejados de infecciones virales de las vías respiratorias, alergia a antígenos inhalados y episodios de irritación por contaminación o productos químicos, problemas todos ellos muy frecuentes. En un estudio sueco de JENSEN M et al en 1989, se estimó que el 20% de casi 1.100 personas que rellenaron un cuestionario referían síntomas nasales. En nuestro país, el estudio "Alergológica 92", en el que participaron 265 alergólogos y más de 4.000 pacientes que acudían por primera vez a consulta, puso de manifiesto que los motivos de consulta más frecuentes eran precisamente los nasales (58,1%), de los cuales el 47% correspondían a una rinitis aislada y el 50% a una rinoconjuntivitis. Aunque las cifras de prevalencia encontradas en la literatura se sitúan entre un 5 y un 20%, sólo de un 2 a un 4% de la población demanda asistencia médica y tratamiento por este motivo.

Diversos estudios indican que el pico máximo de prevalencia tiene lugar alrededor de la adolescencia (entre 15 y 24 años), con ligero predominio de hombres en la infancia, pero con tendencia a equilibrarse en la edad adulta, y residentes en zonas urbanas. También se ha visto que la polinosis es más común en no blancos que en la raza blanca y más en clases sociales altas que en bajas, aunque puede haber factores de confusión por los niveles de poder adquisitivo.

Sin embargo, los hallazgos más importantes conciernen a la progresión de la rinitis alérgica, especialmente de las estacionales, en los 20-30 últimos años como se puede ver en la tabla I. Algunos autores lo atribuyen a una mayor carga genética, otros a un aumento de la prevalencia de atopia (entre un 39-50% de pruebas cutáneas positivas), a un estatus socioeconómico elevado, o a la contaminación atmosférica. Es probable que la explicación principal sea el entorno al que están expuestos los individuos a una edad temprana, posiblemente con una combinación de exposición a

infecciones (cambios en el tamaño de las familias), polución del aire y cambios dietéticos, aunque el papel de éstos y otros factores requieren más investigaciones.

Tabla I. Aumento de prevalencia de Rinitis Alérgica

Autor	País	Años	Prevalencia inicial	Prevalencia final
Aberg, N. 1989	Suecia	1971 a 1981	4,4%	8,4%
Hagy GW. 1969	USA	1924 a 1969	3,3%	25%
Wüthrich B. 1986	Suiza	1926 a 1985	0,82%	11%
Campos A. 1994	España	1983-93	2,3%	16%

Por lo general, se considera que aproximadamente un **30% de los pacientes con rinitis alérgica, no tratada con hiposensibilización específica, puede desarrollar asma alérgico.**

DEFINICION Y CLASIFICACION DE LA RINITIS

Conceptualmente se denomina rinitis a la inflamación de la mucosa nasal de cualquier etiología (infecciosa o no infecciosa), cuya expresión clínica es la congestión nasal, estornudos e hipersecreción serosa o mucosa. Estos síntomas pueden constituir parte de una respuesta fisiológica de la nariz ante estímulos irritantes (humos, polvos, olores fuertes, etc.), por lo que para ser considerados patológicos, siguiendo a Mygind, deben aparecer más de una hora al día durante la mayor parte de los días del año, o ser de suficiente intensidad como para precisar tratamiento.

La duración de las molestias clasifica las rinitis en **agudas**, si duran sólo unos días (límite establecido arbitrariamente en 14), o **crónicas** si su duración es mayor. A partir de este momento, nos referiremos en general a las formas crónicas, que son las que plantean matices diagnósticos y terapéuticos más complicados, ya que las agudas son en general infecciones o secundarias a irritación.

A pesar de la bibliografía revisada, no hemos hallado una clasificación uniforme aceptada por la mayoría de los autores. La causa está en la dificultad de agrupar y ordenar entidades nosológicas de etiologías muy diferentes, a menudo desconocidas, que incluso, en ocasiones, se entrecruzan, siendo habitual encontrarse en la práctica cotidiana, casos en los que algún tipo de alteración anatómica coexiste con un problema alérgico, y ambos factores han favorecido la infección.

En la tabla 2 se expone una clasificación general de las rinitis, que nos servirá como guía en el desarrollo posterior de este capítulo.

RINITIS ALERGICA

Concepto y fisiopatología

La rinitis alérgica es la inflamación de la mucosa nasal como consecuencia de la exposición a partículas alérgicas, habitualmente neuroalérgenos (pólenes, ácaros, epitelio de animales, etc.), en pacientes previamente sensibilizados, lo cual hace que sea excepcional en el primer año de vida. Es más frecuente en niños y adultos jóvenes, siendo la incidencia en este grupo de hasta el 15%, disminuyendo según aumenta la edad. No obstante, puede aparecer por primera vez en edades medias o avanzadas de la vida, con tendencia a persistir, siendo raro que remitan espontáneamente sin tratamiento específico, especialmente las formas graves.

Fisiopatológicamente, la rinitis alérgica es la mejor conocida. Se debe a un mecanismo inmunológico tipo I de Gell y Coombs o de hipersensibilidad inmediata, ver capítulo 3. Por otra parte, la histamina y otros irritantes inespecíficos pueden estimular las terminaciones nerviosas epiteliales, iniciándose la puesta en marcha de un reflejo parasimpático a través del nervio trigémino que, activando los centros del sistema nervioso central, provocan el estornudo. Posteriormente, éste activa al arco reflejo y se generan impulsos en las fibras

parasimpáticas eferentes a las glándulas y vasos sanguíneos, con la consiguiente liberación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas; la subsiguiente activación de los receptores celulares colinérgicos provoca una intensa hipersecreción y una discreta vasodilatación, lo que explica por qué gran parte de los pacientes afectados de rinitis alérgica, también aquejan exacerbaciones de sus síntomas con una serie de irritantes inespecíficos (insecticidas, perfumes, humo del tabaco, etc.).

Tabla 2. Clasificación de las rinitis

RINITIS INFLAMATORIAS	<p>RINITIS ALERGICA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estacional • Perenne • Ocupacional <p>RINITIS INFLAMATORIAS, NO ALERGICAS</p> <ul style="list-style-type: none"> • RINITIS EOSINOFÍLICA NO ALÉRGICA O INTRINSECA (NARES) • POLIPOSIS NASAL (Eosinofílica 80% y Neutrofílica 20%) • RINITIS INFECCIOSAS <ul style="list-style-type: none"> • Aguda • Crónicas: específicas o no específicas, hongos, inmunodeficiencias y alteraciones del aclaramiento mucociliar (Síndromes de Kartagener) • RINITIS GRANULOMATOSAS • MASTOCITOSIS NASAL • RINITIS ATRÓFICA
RINITIS NO INFLAMATORIAS	<p>RINITIS VASOMOTORA</p> <p>RINITIS MEDICAMENTOSA O YATROGÉNICA</p> <p>RINITIS HORMONAL</p>
RINITIS DE CAUSA ANATÓMICA	<p>Traumatismos</p> <p>Desviación tabique</p> <p>Atrésia de coanas</p> <p>Tumores</p> <p>Hipertrofia de adenoides</p>
OTRAS RINITIS	<p>Rinorrea del líquido Cefalorraquídeo</p> <p>Rinitis por cuerpo extraño</p>

Tipos de rinitis alérgica

La rinitis alérgica puede ser **estacional** si el antígeno causante es el polen, de distribución **perenne** a lo largo del año si es por sensibilización a ácaros del polvo doméstico, epitelio de animales y otros alérgenos y **ocupacional** cuando está causada por la sensibilización a partículas inhalantes presentes en el lugar de trabajo.

I. Rinitis alérgica estacional (RAE)

La rinitis alérgica estacional o polinosis es la enfermedad alérgica más frecuente y responsable del 75% de las rinitis alérgicas. Sus síntomas ocurren periódicamente cada año durante la primavera, verano e incluso el otoño, coincidiendo con la polinización de plantas anemófilas (polinizadas por el viento), manifestándose con intensidad variable, dependiendo de la cantidad de polen existente, de la exposición del paciente y de su grado de sensibilización.

En nuestro país, los pólenes causales se distribuyen de forma diferente en función de la procedencia geográfica. Así la sensibilización a pólenes de gramíneas, incide más en la zona centro-sur y la de olivo en el sur-sureste de la península, destacando en la costa mediterránea oriental las sensibilizaciones a polen de malezas, especialmente parietaria, artemisia y sobre todo, de chenopodiáceas a lo largo del río Vinalopó.

Los síntomas típicos de la rinitis polínica son similares a los de otras rinitis: intenso prurito nasal con salvas de estornudos (a veces más de 20 seguidos), hidrorrea profusa y obstrucción nasal intermitente al principio de la estación primaveral, más acusada por la tarde o al anochecer, pero progresivamente más persistente a lo largo de la estación polínica. Con frecuencia se acompaña de prurito y enrojecimiento ocular con lagrimeo y discreto edema palpebral. También son típicos el prurito ótico, del velo del paladar y de la piel del mentón. En los niños es muy frecuente que aparezca el denominado “**saludo alérgico**”, que consiste en frotar la nariz hacia arriba con la palma de la mano, originando el pliegue nasal transversal. Algunos pacientes refieren sensación de irritabilidad, malestar, depresión y anorexia. Estos síntomas empeoran los días de viento y con las salidas al campo, y pueden acentuarse con la exposición a irritantes (humos y olores fuertes), sin embargo, mejoran en días lluviosos. El 30% de los pacientes no tratados, evolucionan a un asma bronquial.

2. Rinitis alérgica perenne (RAP)

La sintomatología en las rinitis alérgicas perennes aparece de forma intermitente o continua durante todo el año, sin estacionalidad, y en general, es menos severa que la rinitis polínica.

Es habitual que los estornudos aparezcan al levantarse y en el domicilio, mejorando fuera del mismo y a lo largo del día. En cambio, la obstrucción nasal es más intensa por la noche. En ocasiones, presentan una rinitis colinérgica sobreañadida y los pacientes empeoran claramente con cambios de temperatura, corrientes de aire, etc. A veces, se acompaña de anosmia. También las infecciones locales pueden acentuar la sintomatología.

Los alérgenos que causan con más frecuencia RAP son los ácaros parásitos del polvo doméstico, epitelios de animales y hongos de ambiente. Entre los ácaros domésticos, los más frecuentes son el *Dermatophagoides pteronyssinus* y el *D. farinae*. Estos, se alimentan, fundamentalmente, de escamas dérmicas humanas, de ahí que sean abundantes en la superficie de los colchones. Requieren una temperatura mayor de 20°C y una humedad relativa mayor del 50% (óptima 60-80%). En nuestro país, son más abundantes en zonas costeras del Cantábrico y Mediterráneo, que en la zona centro donde existe un clima seco y grandes oscilaciones de temperatura a lo largo del año que hacen que su supervivencia sea más difícil. Respecto a los epitelios de animales, especialmente los domésticos, destaca las sensibilizaciones a pelos y caspas de gato y perro sin menospreciar los de hámster, conejo y caballo, y no sólo por exposición directa con el animal, sino que también por exposiciones desapercibidas (presencia de los alérgenos en ropas, muebles, cepillos, etc.). La sensibilización a estos alérgenos potentes ocupa el tercer lugar como causa de rinitis alérgica, después de pólenes y ácaros. Por último, los hongos ambientales, cuyo tamaño oscila entre 2-5 µm, representan solo un 15% de las sensibilizaciones. Destacan las especies *Alternaria*, *Cladosporium*, *Penicillium* y *Aspergillus*, sobre todo en lugares de elevada humedad. Es más que dudoso que los alimentos sean capaces de producir, de forma aislada RAP.

3. Rinitis ocupacional

La rinitis ocupacional está causada por la sensibilización a partículas inhalantes presentes en el lugar de trabajo, como ocurre por ejemplo, con las harinas de cereales y concretamente la de trigo que afecta a los panaderos, o por partículas de látex que afectan, fundamentalmente, al personal sanitario, pudiendo estar asociadas o no a la presencia de asma bronquial. Obviamente, la sintomatología nasal es similar a las rinitis alérgica, mejorado considerablemente si el paciente se aparta del ambiente laboral concreto.

Complicaciones

Las complicaciones principales de la rinitis alérgica son la **sinusitis crónica (SC)**, la **otitis media serosa (OMS)** y en niños con obstrucción nasal significativa, **anormalidades faciales o dentales**. Es materia de controversia si los pólipos nasosinuales guardan relación con la rinitis alérgica, pero hasta ahora no se ha encontrado evidencia que lo sustente.

La congestión nasal persistente acompañada de hiposmia y secreción nasal purulenta intermitente, y en ocasiones, tos, dolor de garganta o el aliento fétido, debe hacernos pensar que estamos ante una sinusitis crónica, por lo que es necesario el empleo de tratamiento antibiótico.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en demostrar objetivamente que el cuadro clínico es el resultado de una sensibilización a uno o varios alérgenos. La metodología diagnóstica que podemos seguir ante cualquier rinitis supuestamente alérgica ha sido ya expuesta en los capítulos 5 y 6.

Pero existe una metodología propia de exploración ORL, como sigue:

1. **RINOSCOPIA**. La rinoscopia anterior, simple y con espéculo, permite explorar el vestíbulo nasal y el tercio externo de las fosas, apreciando las características de la secreción, la existencia de pólipos, hipertrofia de cornetes, etc. La tonalidad pálido-gris de la mucosa suele asociarse con rinitis alérgica, la roja con abuso de vasoconstrictores y la blanquecina con la rinitis eosinofílica no alérgica.

2. **ESTUDIO RADIOLOGICO**. En general la radiología nasal no aporta datos de interés para el diagnóstico de rinitis alérgica. En ocasiones, se pueden objetivar engrosamientos de la mucosa de los senos paranasales o imágenes de mucocele (mediante Rx de senos), o bien veladura u opacidad de los mismos, si se ha complicado con sinusitis. Asimismo, puede ser necesario recurrir a radiología específica, tipo TAC, para descartar la presencia de pólipos intrasinales, aunque éstos son más frecuentes en la rinitis intrínseca.

3. **RINOMANOMETRIA**. Permite medir o cuantificar objetivamente el grado de obstrucción nasal. Existen dos métodos: la rinomanometría anterior y posterior. En ambos se mide el flujo existente a través de la nariz mediante un neumotacógrafo. Mediante la rinomanometría anterior se registra la presión existente en un orificio nasal externo y el flujo en el otro orificio. En la posterior se registra la diferencia de presión existente entre el aire ambiental y la boca. Esta técnica tiene **escasa utilidad en el diagnóstico clínico diario**, siendo su indicación más clara, los tests de provocación nasal en investigación.

4. **RECuento de eosinófilos en el exudado nasal**. Deben tomarse al menos tres muestras, a ser posible en fase sintomática y asegurándose de que el paciente no padece en el momento ningún infección local ni está recibiendo medicación que interfiera los resultados (esteroides tópicos o sistémicos), limpiando la nariz con un papel encerado o celofán, o bien frotando con una torunda suavemente en mucosa nasal. La presencia de más del 10% de eosinófilos sugiere enfermedad alérgica, alcanzando hasta un 80% en época de polinización, pero también pueden aparecer eosinofilia muy elevadas en casos de rinitis intrínsecas, idiopáticas, en las que no podemos demostrar que exista una base alérgica.

Desde un punto de vista práctico, la inmensa mayoría de las rinitis alérgicas se diagnostican con una historia clínica bien realizada, una rinoscopia anterior y unas pruebas cutáneas coherentes.

Diagnostico diferencial

El diagnóstico es sencillo en casi todos los pacientes afectados de polinosis, y sólo hay que diferenciarla de la **rinitis infecciosa**, generalmente vírica, pero en ésta no hay antecedentes familiares o personales de atopia, la mucosa nasal se encuentra eritematosa y la secreción es amarillenta, incluso purulenta, con predominio de neutrófilos, siendo recortada en el tiempo.

Las rinitis alérgicas perennes son más insidiosas y requieren un diagnóstico diferencial más amplio. Deberá hacerse con:

Rinitis infecciosa. Las infecciones de la mucosa nasal pueden ser producidas por virus (especialmente rinovirus), y más raramente por bacterias (neumococo y H. influenzae) y hongos. Su curso puede ser agudo o crónico, pero en general, se trata de procesos autolimitados. Su complicación más frecuente en el adulto es la propagación de la infección a las vías respiratorias inferiores o a los senos paranasales (sinusitis) y en el niño al oído medio (OMS). Cuando se producen, frecuentemente, estas formas de rinitis, debe descartarse alguna causa anatómica que lo facilite, o bien alguna forma de inmunodeficiencia (común variable, déficit de IgA y los déficit selectivos de subclases de IgG) o anomalías en el aclaramiento mucociliar. La persona alérgica con infección sobreañadida suele aquejar síntomas más intensos y más difíciles de controlar que los sujetos no alérgicos.

Rinitis anatómicas. Son rinitis secundarias a diversas alteraciones anatómicas congénitas (atresia de coanas, desviaciones del tabique nasal, etc.) o por traumatismos que pueden derivar también en desviaciones del tabique, aplastamiento de pirámide, o por tumores. El síntoma fundamental es la obstrucción nasal, habitualmente unilateral. En los niños la causa más frecuente de obstrucción crónica es la hipertrofia de adenoides, y si es unilateral, habrá que considerar la posibilidad de un cuerpo extraño.

Rinitis medicamentosa. Se debe, casi siempre, al abuso de vasoconstrictores tópicos nasales. Estos agentes deben prescribirse únicamente durante periodos cortos (3-5 días), ya que su empleo crónico conduce a la destrucción de la actividad ciliar, a cambios en el pH del moco y a la transformación de la mucosa nasal en un epitelio plano estratificado, derivando en una rinitis química, con escozor y anosmia incapacitante.

Por otro lado, la administración sistémica de ciertos fármacos antihipertensivos (hidralacina, metil-dopa, reserpina), psicofármacos (haloperidol), agonistas beta-adrenérgicos (salbutamol y terbutalina), así como el consumo de alcohol y cocaína, pueden provocar congestión nasal. No obstante, los síntomas desaparecen al abandonar la medicación.

Rinitis hormonal o endocrina. Como es bien sabido, durante el embarazo se produce con frecuencia obstrucción nasal por edema de la mucosa. Por la misma causa, algunas mujeres presentan estas molestias en los días premenstruales, en la menopausia (al ser tratadas con estrógenos), o cuando ingieren anticonceptivos (por retención hídrica). La obstrucción nasal que se asocia con el hipotiroidismo, sobre todo en niños pequeños, es de patogenia desconocida.

Otras rinitis, más raras como:

- Mastocitosis nasal..
- Rinitis granulomatosas
- Rinitis atrófica
- Rinitis por irritantes..
- Rinorrea de liquido cefalorraquídeo.
- Poliposis nasal.

De mayor interés nos parece el establecer el diagnóstico diferencial entre una rinitis alérgica perenne, una rinitis eosinofílica no alérgica o rinitis intrínseca, y una rinitis vasomotora o colinérgica.

Rinitis eosinofílica no alérgica (NARES). Se trata de una rinitis perenne, de mecanismo desconocido, que suele cursar con una marcada eosinofilia (muy por encima del 10%) en la secreción nasal y anosmia persistente. Las molestias suelen comenzar en la edad media de la vida y el paciente no suele contar con antecedentes personales ni familiares de enfermedad atópica. En general, la obstrucción nasal es muy intensa y bilateral, y la hidrorrea profusa, siendo los estornudos, prurito y síntomas conjuntivales poco llamativos. En más de una tercera parte se acompañan de hiperplasia de la mucosa nasosinusal y de la aparición secundaria de pólipos eosinofílicos, localizados, frecuentemente, alrededor del meato medio, aunque pueden ocupar también los senos etmoidales y maxilares. Cuando la presencia de poliposis ocurre en pacientes asmáticos (fundamentalmente intrínsecos) y además se acompaña de intolerancia a los AINES, se dice que padecen un síndrome de ASA-Triada. La respuesta al tratamiento con esteroides tópicos y/o sistémicos, es marcadamente mejor que la respuesta a los antihistamínicos o al cromoglicato.

Rinitis vasomotora o colinérgica. Es una enfermedad de origen desconocido, asociada a una alteración del control vasomotor en la membrana nasal. Clínicamente, se caracteriza por una respuesta nasal excesiva a una serie de estímulos inespecíficos, perfectamente tolerados por los individuos normales. Los estímulos más significativos son: olores intensos, cambios de temperatura corporal, estados emotivos, corrientes de aire, humedad o alteración de la presión atmosférica, aire acondicionado, cambios posicionales, etc. Todos estos factores pueden desencadenar, principalmente a primeras horas de la mañana, síntomas de obstrucción nasal alternante o en báscula con frecuentes episodios de brusca e intensa hidrorrea.

Tratamiento

Tratamiento profiláctico

1.- Medidas de desalergenización o de control ambiental. (Se comenta en el capítulo de tratamiento de las enfermedades alérgicas).

2.- Fármacos estabilizadores de los mastocitos y, por tanto, inhibidores de la liberación de mediadores, que se pueden utilizar en las rinitis alérgicas que no se controlen bien con la desalergenización y antihistamínicos y hasta que comience a mostrarse eficaz la inmunoterapia específica. Los principales fármacos empleados son:

- Cromoglicato disódico (CGDS), derivado de la cromona natural Khellin (extraída de la planta ammi visnaga). Se suministra vía tópica nasal y también oftálmica, de forma continuada (1 nebulización o 1 cápsula inhalada, si es en polvo seco, en cada fosa nasal 4-6 veces por día). Se pueden utilizar conjuntamente con los descongestionantes nasales. Su mayor ventaja es la atoxicidad, pero su efecto suele ser moderado, quedando el mercado español Rinofrenal® como único tratamiento.

Tratamiento etiológico (INMUNOTERAPIA) Se explica ampliamente en el capítulo de tratamiento de enfermedades alérgicas).

Tratamiento sintomático y antiinflamatorio.

1.- Vasoconstrictores o descongestionantes nasales. Su empleo local, fundamentalmente derivados imidazólicos (oximetazolina, nafazolina) debe reducirse a menos de 7 días, ya que su uso prolongado conlleva una rinitis medicamentosa. Si se programan por periodos superiores a una semana, es preferible su uso oral, en general asociado a antihistamínicos, aunque pueden producir otros efectos secundarios como náuseas, insomnio, cefalea, hipertensión, etc.

2.- Corticosteroides tópicos (antiinflamatorios de elección). Tienen la gran ventaja de que, al ser aplicados intranasales a dosis adecuadas, no suelen producir el riesgo de aparición de los efectos colaterales de los esteroides sistémicos. Actualmente se emplean diversas moléculas y como tratamiento a largo plazo:

- Dipropionato de Beclometasona (DPB). Disponible en spray nasal acuoso (BECONASE[®], BECLO-RINO[®]), es eficaz a dosis de 100 µg en cada fosa nasal cada 6-8 horas, sobre todo en la obstrucción nasal (incluso puede llegar a disminuir la eosinofilia en exudado nasal) y muy eficaz en las rinitis intrínsecas con pólipos eosinofílicos, pudiendo llegar a reducir notablemente su tamaño o incluso hacerlos desaparecer. Como efectos secundarios destacan: hemorragias nasales, estornudos transitorios y raramente sobreinfección micótica y atrofia mucosa nasal.
- Budesonida (BUD). Es un corticoide no halogenado, 2-3 veces más potente que la DPB, disponible en aerosol 50 mcg/puff (OLFEX[®]) y en spray nasal 100 µg/puff (RHINOCORT Acqua[®], NEO-RINACTIVE 100[®]), siendo eficaz en la obstrucción nasal que no responde al tratamiento antihistamínico. La dosis recomendada es de 200 µg en cada fosa nasal cada 24 horas. En algunos pacientes puede producir localmente sequedad y epistaxis.
- Propionato de Fluticasona. Es altamente lipofílico, tres veces más que la DPB y 300 veces más que la BUD, con lo que aumenta la retención en los tejidos. Comparte los mecanismos de acción y efectos colaterales de los dos primeros y su presentación es en spray dosificador, liberando 100 mcg de suspensión en cada puff. La dosis habitual es de 200 mcg de fluticasona (FLIXONASE[®]) en una dosis diaria. Por sí solo, el tratamiento con fluticasona disminuyó la obstrucción en un 45%, y los estornudos, rinorrea y prurito en el 80% tras la provocación nasal alérgico-específica.
- Existen otros corticoides tópicos, como el Fuorato de Mometasona (NASONEX[®]), o el Acetonido de Triancinolona (NASACORT[®]), que se utilizan de la misma forma que los anteriores.

3.- Corticoides sistémicos. Sobre todo en adultos y de acuerdo con el especialista, podría recurrirse a un tratamiento corticoideo general de corta duración (no más de 7-10 días), a días alternos y a ritmo circadiano con un corticoide de acción corta (deflazacort, prednisona). Sería en aquellos casos de rinitis muy severa que le impida el desarrollo de un régimen de vida normal, o con obstrucción nasal intensa que le impida al paciente una adecuada penetración y distribución en las fosas nasales de los corticoides tópicos. Su uso se limita más a las Rinitis intrínsecas con poliposis nasosinusal, en cuyo caso se pueden utilizar por más tiempo, y siempre anticipando los efectos secundarios de los corticoides.

4.- Anticolinérgicos. El Bromuro de Ipratropio (NARILET[®]) es un anticolinérgico, efectivo sólo frente a la hidrorrea. Es por ello, que, a dosis de 2-3 pulverizaciones, por cada fosa nasal (tres veces al día) se utilice más en las rinitis colinérgicas o bien en las rinitis perennes alérgicas, sino cede la rinorrea. Suele producir sequedad nasal, epistaxis y cefalea.

5.- Antihistamínicos (AH₁). Hasta la fecha, constituyen el grupo de fármacos más importantes para el control sintomático eficaz de las rinitis alérgicas. (Ver capítulo 20). En los últimos años, las nuevas moléculas de la segunda generación de antih₁, sin efecto depresor del SNC, como: Cetirizina, Ebastina, Loratadina, Mizolastina, Desloratadina o Rupatadina, utilizados por vía oral cada 24 h. La Azelastina tópica y Levocabastina tópica nasal y ocular se utiliza más frecuente a dosis de 3 veces al día. Los primeros AH₁ de segunda generación presentaban menos efectos secundarios, pero algunos muy graves como la terfenadina (ya retirada del mercado) a dosis de 120 mg cada 24 horas podía producir alargamiento del QT del ECG, con el consiguiente riesgo de arritmias ventriculares; y otro como el astemizol podían estimular el apetito e inducir un inapropiado aumento de peso (también retirado).

En las rinitis alérgicas perennes sintomáticas, y hasta que comience a ser eficaz la inmunoterapia específica, deben administrarse de forma permanente (a diario) un

antih1, y en las polinosis durante los meses de exacerbación de síntomas. Todos ellos tienen un notable efecto sobre los estornudos, prurito e hidrorrea, pero no tanto sobre la obstrucción nasal. De ahí, que sea necesario, en ocasiones, la utilización de vasoconstrictores sistémicos asociados a los AH₁, y la utilización conjunta con corticoides tópicos. Constituye un buen régimen terapéutico el uso de AH₁ de segunda generación por la mañana, y un AH₁, asociado a un vasoconstrictor, por la noche, en los casos de rinitis intensa.

6.- Otros tratamientos. Por otra parte, la inhalación nasal de aire caliente (42-44°C) húmedo, 30 minutos por sesión, dos o tres veces a la semana, reduce el componente obstructivo, pero no el resto de los síntomas.

CONJUNTIVITIS ALERGICA

La conjuntivitis es un proceso inflamatorio de la mucosa conjuntival, habitualmente bilateral, y que se manifiesta por prurito intenso, lagrimeo, con frecuente edema y congestión conjuntival, y a veces exudado (legañas), fotofobia o visión vidriosa,. En nuestro caso nos referiremos a las conjuntivitis alérgicas, que suelen ser crónicas o recidivantes.

La etiología y patogénia es similar en todos los extremos a las rinitis, por lo que lo referido anteriormente es válido. No obstante, en las conjuntivitis además del mecanismo IgE mediado, pueden producirse por mecanismo tipo IV o celular, especialmente por medicamentos o de contacto. Ver capítulo 3.

La mayoría de las rinitis, vienen acompañadas de síntomas conjuntivales, por lo que se suelen estudiar juntas y de hecho se denominan Rinoconjuntivitis alérgica, pero puede aparecer como manifestación única en el 30% de los pacientes. Todo lo indicado para la rinitis en cuanto a etiología, patogenia IgE mediada y diagnóstico sirven igualmente, como se ha indicado antes.

La exploración ocular de la conjuntiva delata los síntomas clínicos de conjuntivitis, asociados a la rinitis. Ocasionalmente, y en las formas más agudas suele encontrarse una intensa reacción papilar. Y el angioedema conjuntival o palpebral se asocia a diferentes tipos de enfermedades alérgicas, como la anafilaxia o la alergia a alimentos.

Lo más importante de la conjuntivitis es su diagnóstico diferencial, que cuando va acompañando a los síntomas de rinitis suele ser fácilmente identificable, pero cuando la conjuntivitis aparece sin rinitis, debe de diferenciarse, en las formas agudas de las enfermedades infecciosas oculares, y en las formas crónicas de:

Queratoconjuntivitis atópica: Es una afectación alérgica grave, que afecta no solo a conjuntiva, sino también corneal, y que se asocia a dermatitis atópica. Se presenta con prurito, eritema, costras y fotofobia, que indica en la mayoría de las ocasiones afectación corneal. En los casos graves y crónicos se pueden llegar a producir cataratas, o cicatrices corneales o queratoconos. En este caso el uso de corticoides tópicos es de elección para controlar los síntomas, y como tratamiento profiláctico el uso continuado de cromoglicato sódico tópico a dosis altas suele reducir la incidencia de complicaciones.

Queratoconjuntivitis vernal: Es una enfermedad de causa desconocida, que se produce en la pre-adolescencia, mejorando posteriormente, que afecta principalmente a la conjuntiva palpebral, en forma de empedrado, y que también requieren corticoides en las fases agudas, siendo el cromoglicato el tratamiento profiláctico adecuado.

Queratoconjuntivitis papilar gigante: A veces el aspecto de la conjuntiva palpebral de la Vernal, puede confundirse con esta, en cuyo caso las papilas suelen ser más grandes y afectar fundamentalmente al tarso, y suele darse en portadores de lentillas. La retirada momentánea, el cuidado de las mismas y el tratamiento con corticoides mejora el cuadro y pueden reintroducirse las lentillas.

Conjuntivitis alérgica de contacto: El mecanismo patogénico es el tipo IV o celular, con una clínica que aparece al cabo de horas del contacto con el alérgeno, como por ejemplo

colirios, antisépticos de líquidos de lentillas, cosméticos, etc.. Los síntomas suelen durar bastante a pesar del tratamiento con corticoides. En este caso las pruebas epicutáneas o de parche con los contactantes o medicamentos sospechosos como la fenilefrina, utilizada para dilatar en las exploraciones oculares, son útiles en el diagnóstico etiológico.

En el **tratamiento** también se distinguen: el tratamiento profiláctico o de evitación del alérgeno o contactante, el tratamiento sintomático, donde el uso de antihistamínicos y corticoides tópicos, preferentemente fríos o del frigorífico, y a veces orales son los medicamentos de elección, y la inmunoterapia con neumoalérgenos, que también es útil cuando se establece el mecanismo IgE mediado, como se expone en el capítulo 20.

REFERENCIAS

Naclerio R. & Solomon W. Rhinitis and inhalant allergens. In "Primer on allergic and immunologic diseases-Fourth edition". JAMA, 1997; 278(22):1982-54.

Mygind N., Dahl R., Pedersen S., Thestrup-Pedersen K. Eyes diseases and Rhinitis. In Essential allergy. Second ed. 1996, Blackwell Science Ltd. Oxford. pag.: 187-251.

Bielory L. Allergic disorders of the eye. In Clinical Immunology: Principles and Practice. Second ed. 2001. Ed. Robert R Rich et al. Mosby- Elsevier, London, pag: 53.1-53.12.

ASMA BROQUIAL: ETIOPATOGÉNIA.

Javier Fernández

Introducción.

Relación entre Rinitis y Asma bronquial.

Definición de Asma bronquial.

Etiología del Asma bronquial

Agentes etiológicos

Agentes sensibilizantes

Agentes desencadenantes

Asma ocupacional

Fisiopatología

INTRODUCCIÓN

Puede chocar que se hable de rinitis y asma de forma conjunta, pero la interrelación entre rinitis y asma es tan grande que por ejemplo casi el 80% de nuestra población con asma extrínseco, y luego explicaremos esta distinción, tenía síntomas de asma, y al contrario, más del 35% de los pacientes con rinitis presentan o han presentado síntomas de asma (datos propios del Hospital G.U. de Elche). Y es que tanto el asma como la rinitis puedan estar causados por el mismo proceso básico

RELACIÓN ENTRE RINITIS ALERGICA Y ASMA EXTRINSECO

Sintomatología conjunta

Similitud estructural y proximidad geográfica

Posiblemente comparten la misma causa alérgica.

No se entra en la descripción anatómica de las fosas nasales de sobra conocida, pero conviene tener en cuenta el efecto que tiene la circulación sanguínea sobre los cornetes, a su vez controlado por el sistema nervioso autónomo, a través de la inervación simpática y parasimpática que llegan a la nariz a través del nervio vidiano.

Las características anatómicas y funcionales de la nariz están encaminadas a permitir que las fosas nasales realicen adecuadamente sus funciones: Calentamiento y humidificación del aire inspirado, filtro y limpieza del aire inspirado y olfativa. Las dos primeras funciones se desarrollan sobre todo en esas grandes áreas de superficie que constituyen los cornetes, y por tanto toda la mucosa nasal va estar expuesta al contacto íntimo con muchas partículas de aire, especialmente neuroalérgenos.

La distinción entre rinitis y asma estacional, o rinitis y asma perenne está en el momento de aparición a lo largo del año, estacional o perenne, pero esto se debe al tipo de alérgeno que se encuentra en su etiología, así la estacional corresponde a pólenes y la perenne a los ácaros del polvo. Estas diferencias en la práctica luego no son tan claras, por ejemplo en nuestra zona donde como dice Wenceslao Fdez Flores "Alicante es la casa de la primavera", y tenemos recuentos de pólenes también en otoño.

La etiopatogénia de la rinitis alérgica se estudia conjuntamente con el asma bronquial, pero antes vamos a definir o intentar definir el asma bronquial.

DEFINICIÓN DE ASMA BRONQUIAL.

Se describe el asma como enfermedad inflamatoria crónica, con implicación celular, que no en todos los individuos produce síntomas de asma, considerado como obstrucción reversible más hiperreactividad bronquial.

Las 3 características principales del asma son pues:

- a) **Obstrucción de vías aéreas reversible con o sin tto.**
- b) **Inflamación de vías aéreas.**
- c) **Hiperreactividad bronquial a diversos estímulos.**

Y la forma de medir cada una de las características anteriores es:

OBSTRUCCIÓN → Pruebas de Función Respiratoria
INFLAMACIÓN → Productos de activación celular
HIPERREACTIVIDAD → Tests de Provocación bronquial

El asma se expresa clínicamente por accesos de disnea o dificultad respiratoria, tos y sibilancias de frecuencia, gravedad y duración variables, y excepto el asma muy evolucionado, con periodos intercríticos sintomáticos. Clásicamente se ha aceptado que una mejoría del Vems del 15-20% tras la administración de broncodilatador sugiere **obstrucción** reversible y variable y por tanto Asma.

La infiltración de eosinófilos y la activación de linfocitos T, mastocitos y macrófagos, incluso en el asma leve, libera una serie de mediadores, que veremos más adelante producen el **cuadro inflamatorio** y que son susceptibles de estudiar tanto en esputo como en lavado bronquio-alveolar o incluso en sangre periférica.

La **hiperreactividad bronquial** se define como la respuesta exagerada de las vías aéreas ante estímulos físicos, químicos o inmunológicos que se manifiesta por obstrucción al flujo aéreo, sin relación con la respuesta inflamatoria de los alergenos, o la contracción del músculo liso de las vías aéreas que inducen los agonistas farmacológicos.

Interrelación de factores en el asma

Existe una gran interrelación entre los diversos elementos que definen el Asma.

Son como **círculos concéntricos que incluyen factores genéticos/atopia/ Factores ambientales** y en medio de ellos están el **Asma extrínseco y el intrínseco**.

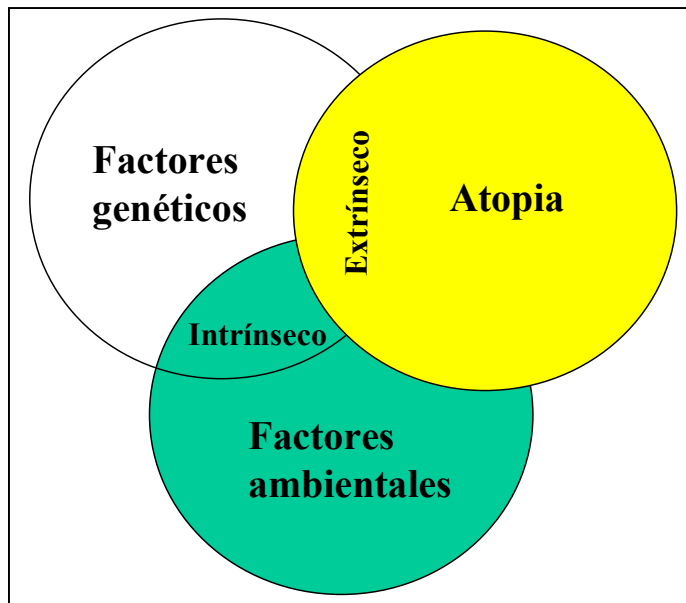


Figura 1. Interrelación de factores etiológicos del asma.

En la etiología del Asma se podrían distinguir los siguientes agentes:

Agentes etiológicos

Agentes facilitadores de la sensibilización

Agentes desencadenantes

Al ser el asma una enfermedad por hipersensibilidad, convendría referirse a la famosa clasificación de Gell y Coombs, que nos puede ayudar a comprender mejor estos apartados, y se puede ver capítulo 4.

AGENTES ETIOLÓGICOS.

Los alérgenos principales del asma son neumoaérgenos, transportados por el aire, aunque determinados fármacos, aditivos o alimentos pueden inducir asma, generalmente en el seno de una reacción alérgica general o sistémica.

- 1.-Alérgenos: ácaros, pólenes, epitelios etc.
- 2.-Agentes ocupacionales:
Mecanismo inmunológico: harinas, animales.
Mecanismo dudoso: isocianatos.
- 3.-Otros agentes etiológicos.

De lo anterior se deduce que se requiere un buen conocimiento del hábitat de los pacientes, no solo a nivel particular, sino también de la zona geográfica, para conocer y adecuar los extractos utilizados en pruebas cutáneas para el diagnóstico (Figura 2).

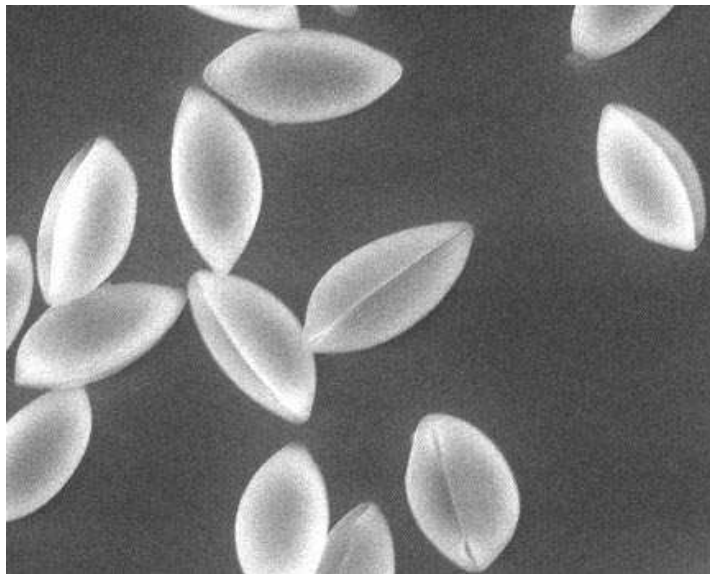


Figura 2. Polen de Palmera al microscopio electrónico.

De la secuencia de acciones de los mediadores liberados en el proceso inflamatorio inducido por los alérgenos, se pueden distinguir dos fase de actuación, inmediata y tardía, que tienen su reflejo clínico en lo que conocemos como fase inmediata y fase tardía en la respuesta a los alérgenos en el test de provocación bronquial específico, que en muchos caso dual.

AGENTES FACILITADORES DE SENSIBILIZACIÓN

- 1.-Virus: rinovirus, respiratorio sincitial
- 2.-Factores genéticos: atopia
- 3.-Contaminantes ambientales: ozono, SO₂, tabaco.

A pesar de que la atopia es con diferencia el factor de riesgo más importante para el desarrollo del Asma, queda mucho por dilucidar acerca de la presentación de esta enfermedad. Realmente aunque el término atopia designado por Coca, ha cambiado de acepciones, nos vamos a quedar como **aquellas características genéticas que predisponen al individuo para desarrollar enfermedades alérgicas**. Y en términos simplistas los **atópicos son exagerados productores de IgE frente a diferentes alérgenos**.

Los virus respiratorios especialmente, producen un aumento transitorio de reactividad bronquial. En los niños, las infecciones víricas se asocian frecuentemente a broncoespasmo, sobretodo en menores de 4 años, conocidas como **bronquitis asmática**. Aunque, se ha considerado el antecedente de viriasis, o incluso de tosferina como inductor del Asma, no es suficiente para explicar el desarrollo del Asma como inflamación.

Los contaminantes ambientales, especialmente sustancias de bajo peso molecular, contenidos en humos o emanaciones tóxicas, pueden estar asociados con un aumento de la sintomatología asmática y actuar como facilitadores de la inflamación, y aunque existen estudios epidemiológicos contradictorios por la propia definición del asma, o de la atopia, parece cada día más evidente que la exposición al humo del cigarrillo puede inducir procesos inflamatorios en las vías aéreas y aumento de la permeabilidad del epitelio que facilite la aparición de HRB (Hiperreactividad bronquial) y las sensibilización a neumoalérgenos.

AGENTES DESENCADENANTES

- 1.-Farmacos: Aines, Betabloqueantes.
- 2.-Ejercicio físico
- 3.-Irritantes: contaminantes, tabaco, aire frío
- 4.-Reflujo gastroesofágico
- 5.-Infecciones víricas
- 6.-Enfermedades concomitantes: sinusitis, poliposis, etc.
- 7.-Aditivos
- 8.-Factores emocionales.
- 9.-Alérgenos

Algunos de estos estímulos son únicos en su género para ciertos subgrupos de pacientes, por ejemplo alérgenos y algunos aditivos o fármacos. Otros estímulos son precipitantes universales del asma, como el ejercicio físico, enfermedades virales, irritantes inhalados o fármacos como los betabloqueantes. En otros es más difícil determinar su papel, como los factores emocionales, hormonales o el reflujo gastroesofágico o el drenaje nasofaríngeo de moco retrovular.

Conviene destacar dos desencadenantes específicos:

1.- Es conocido que los **fármacos betabloqueantes**, antihipertensivos y colirios, pueden provocar crisis de broncoespasmo y disminuir la respuesta a los agonistas Beta-adrenérgicos hasta mucho después de iniciado el tratamiento, persistiendo su efecto mucho tiempo después de suspenderlo. Y en otros casos los efectos adversos producidos por los inhibidores de la ECA (enzima convertidora de angiotensina) pueden plantear problemas de diagnóstico diferencial, dado que parece ser que estos fármacos interfiriendo en el metabolismo de las quininas, podrían poner de manifiesto una hiperreactividad bronquial previa.

2.- Que el **ejercicio físico** como desencadenante, en algunos pacientes llega a ser el único síntoma de su asma, y que generalmente la obstrucción máxima aparece entre los 3 y los 15 minutos después del ejercicio, siendo proporcional el broncoespasmo al grado de obstrucción observado en los tests de provocación bronquial inespecíficos, que detectan el grado de hiperreactividad bronquial del sujeto, como por ejemplo el test de metacolina. Se ha llegado a individualizar como **asma inducido por ejercicio**, donde la pérdida excesiva de agua para acondicionar grandes volúmenes de aire al estado de gas alveolar, junto a una disminución de la temperatura de la mucosa bronquial y a una hiperosmolaridad del líquido ciliar podría ocasionar el Asma inducido por el ejercicio. Esto explicaría por qué el asma inducido por ejercicio es más severo cuando se realiza en aire frío y seco.

ASMA OCUPACIONAL.

Se denomina Asma ocupacional a aquellos casos de Asma como tal, pero causados por exposición a agentes presentes en el lugar de trabajo, y se cree que representa más de un 5% de todos los casos de Asma del adulto, que se estudia en el capítulo 19.

Lista breve de agentes y de trabajos afectados:

Agente	Trabajo
Granos de cereales y harinas	Panaderos, molineros, granjeros
Animales de laboratorio	Técnicos de laboratorio
Isocianatos	Plásticos, espuma de poliuretano, pintura, etc.

Aunque se conocen más de 200 sustancias productoras de Asma, en nuestro medio cabe citar, isocianatos en industrias de poliuretano, polvos de maderas en carpinteros, resinas epoxi en industrias de plástico y pinturas, y por supuesto no podemos olvidarnos del látex, que afecta principalmente al sector sanitario.

FISIOPATOLOGÍA

Genética

El patrón de herencia es de los llamados “complejos”, ni autosómico, ni recesivo o ligado al sexo, como en la hipertensión, aterosclerosis, artritis o diabetes. Uno de los retos para caracterizar la herencia del asma es su heterogeneidad, y aunque las sibilancias, la tos o la disnea, pueden ser buenos marcadores, la multitud de factores causales, la variabilidad de los patrones y severidad de la enfermedad, y la forma en que los síntomas cambian con la edad, o intervenciones terapéuticas hacen difícil encontrar marcadores genéticos específicos.

Sin embargo, como el asma se ha asociado a atopía, se han encontrado asociaciones entre el cromosoma 11q13 y el receptor de alta afinidad de la IgE, o entre el cromosoma 5q y el cluster de genes de la citoquinas, y el mismo 5q con la hiperreactividad bronquial, o el cromosoma 14 y el receptor de las células T.

Obstrucción de las vías aéreas

La obstrucción al flujo aéreo en el asma es la combinación de diversos factores:

Broncoespasmo: Se ha encontrado una hipertrofia del músculo liso bronquial en el asma, debido a la infiltración de las células inflamatorias (mastocitos, macrófagos alveolares, eosinófilos, neutrófilos, linfocitos, basófilos o plaquetas), que liberan a nivel local sus mediadores, muchos de ellos con capacidad de aumentar el tono del músculo bronquial y producir broncoespasmo (Histamina, PAF, leucotrienos, etc).

Edema de la mucosa bronquial: Debido al incremento de la permeabilidad capilar, con el paso de proteínas séricas al intersticio. Las mismas células anteriores con sus mediadores son capaces de realizar este efecto (histamina, prostaglandina E, leucotrienos, PAF y bradiquinina), que se ha demostrado en las pruebas de provocación bronquial con alérgenos. Tanto el edema como la inflamación celular contribuyen a la reducción de la luz bronquial originando los síntomas clínicos de asma.

Además, el espesamiento del moco bronquial, que puede dar lugar a la impactación mucoide, o la hiperinsuflación, es otra característica del asma bronquial. También debido al incremento de la secreción mucosa debido a los mediadores de la inflamación en el asma.

Inflamación: Reconocida como el mayor hallazgo histopatológico, incluye el despegamiento o denudación del epitelio bronquial, moco espeso en bronquios y bronquiólos, deposición de colágeno en la membrana basal, edema de la submucosa, hipertrofia muscular e infiltración de eosinófilos y otras células. No solo se produce en las situaciones de estatus asmático, sino en asmas aparentemente controlados con beta-2, por supuesto a menor escala, pero siempre un número importante de células que constituyen el núcleo de la inflamación alérgica (mastocitos, células epiteliales, macrófagos alveolares, eosinófilos, linfocitos, neutrófilos, basófilos) con sus mediadores, citoquinas y moléculas de adhesión explicadas en otros capítulos. El reconocimiento de esta inflamación en todos los asmas, de leves a severos, en diferente grado, ha modificado radicalmente el tratamiento del asma en los últimos años. No obstante, esta inflamación también juega su papel en otras enfermedades pulmonares, por lo que todavía estos cambios no son exclusivos del asma bronquial, y deben diferenciarse de otras patologías, como eosinofilia pulmonares, vasculitis, alveolitis, etc.

Hiperreactividad bronquial

Esta exagerada respuesta del árbol bronquial a diferentes estímulos, se debe a muchos factores como, los genéticos, la obstrucción bronquial debida al edema, hipertrofia muscular y deposición de colágeno, la edad, o la hora del día, entre otros. Aunque la inflamación contribuye a la HBR, ésta puede aparecer independiente de la inflamación, por ejemplo en sujetos ya asintomáticos o incluso acompañando a la rinitis alérgica, que ocasionalmente debe ser tratada con corticoides inhalados o cromonas.

REFERENCIAS

Sanford A., Weir T., Pare P., The genetic of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996; 153: 1749-1765.

Colasurdo GN., Larsn GL. Airway hyperresponsiveness. In: Busse WW., Holgate ST. eds. *Asthma and Rhinitis*. Boston. Mass: Blackwell Scientific Publications; 1995: 1044-1056.

Lemanske RF., Busse WW. Asthma. . In "Primer on allergic and immunologic diseases-Fourth edition". *JAMA*, 1997; 278(22): 1855-73.

ASMA BRONQUIAL: EPIDEMIOLOGÍA Y CLÍNICA.

Javier Fernández

Prevalencia del asma.

Clínica.

Exploraciones complementarias.

PREVALENCIA DE ASMA

La prevalencia del asma varía de unas zonas geográficas a otras, así como, con el sexo, edad, e incluso raza. En nuestro medio se puede admitir una prevalencia global de alrededor del 5% en población general, y del 7 al 10% en la población infantil, cifras que podrían estar aumentando en los últimos años.

Tabla I. Prevalencia en España

LBA	1982	General	662	7%
Enguidanos	1984	Rural	415	2,4%
		Urbana	1215	4,5%

Estas diferencias se pueden deber a ciertos problemas de orden metodológico, entre ellos, 1.-Ausencia de una definición clara y uniforme del Asma. 2.- Problemas de recogida y tipo de muestra, estudios realizados sobre cuestionarios, PFR, provocación bronquial, etc.

Factores que influyen en la prevalencia del asma

Factores geográficos

Edad

Sexo

Raza

Clase social

Existen diferencias importantes en la prevalencia del Asma, como por ejemplo en las Islas Carolinas, donde es muy alta, o en zonas del oeste de África donde es excepcional. Y aunque no existe una explicación convincente, se ha visto que por ejemplo en población con alto índice de endogamia, como las islas de Tristan da Cunha, que el 25% de los habitantes son asmáticos. Pero los factores ambientales pueden ser muy relevantes como ocurre en población que emigra de zonas de baja prevalencia como Nueva Guinea a otras de alta como Gran Bretaña, aumentando en esa población su prevalencia.

En la 3ª y 4ª década de la vida ocurren las remisiones del asma, por lo que en esta se da las más bajas tasas de asma. En la infancia hasta los 6 años, predomina en el hombre, luego se va igualando hasta los 40, donde acaba invirtiéndose, a favor de la mujer.

De los estudios de Smith en Inglaterra, sobre 20.000 niños se deduce que los factores ambientales, actuando en la primera infancia, son más determinantes que el propio factor genético-racial, en contra de estudios previos, en donde la raza tenía un gran componente social.

De ahí que los factores socioeconómicos influyan como otro factor ambiental más, aunque no haya estudios concluyentes sobre este asunto.

Factores relacionados con el desarrollo del asma

Ambiente		
Antecedentes familiares		
Atopia	→	DESARROLLO DEL ASMA
Infección respiratoria		
Psique		

De los estudios de Lebowitz en 344 familias, se desprende que por una parte se heredaría la predisposición a padecer el Asma y por otra la tendencia atópica.

Se ha intentado asociar el Asma con determinados grupos de HLA, sin resultados concluyentes. De los estudios de agregación familiar y de estudio de pares de gemelos, se ha llegado a la conclusión que si los 2 padres no son asmáticos, solo el 6,5% de los niños lo serán, pero si uno de ellos lo es, entonces sube hasta el 17,5%, y si lo son los dos padres, entonces alcanza el 63%. Y que si bien parece existir cierto componente genético, los factores ambientales pueden ser más importantes en el desarrollo del Asma.

Es conveniente aclarar que cualquier asociación epidemiológica descrita entre factores ambientales y Asma, se debe de tomar con precaución. Un ejemplo muy cercano para nosotros, lo constituye el estudio de las epidemias de asma que hubo en Barcelona, donde se observó una asociación entre la aparición de la epidemia y la elevación de los niveles ambientales de óxidos de nitrógeno. Mientras que los estudios posteriores demostraron que era la exposición a los alérgenos del polvo de soja, liberado cuando se descargaba en el puerto, el origen real de la epidemia. Las elevaciones ambientales del polvo de soja eran mayores cuando se daban las condiciones atmosféricas en las que se producía un aumento de los niveles de NO².

Las alteraciones psicológicas no son habitualmente capaces de inducir Asma, aunque influyen de forma importante en la expresión clínica del Asma.

Prevalencia de atopia en el asma

La prevalencia de atopia en los asmáticos oscila entre el 20 y el 90% según la edad de la población estudiada. Entendiendo por atopia la presencia de pruebas cutáneas inmediatas positivas o IgE específica frente a alérgenos ambientales. La curva de atopia aparece como descendente desde la infancia hasta los 70 años

Factores de riesgo en la persistencia del asma

- Asma severo en la primera infancia
- Comienzo de los síntomas antes de los 2 años
- Asociación con eczema
- Sexo femenino
- Atopia.

De los estudios de evolución natural del Asma en los niños, generalmente retrospectivos, se deduce que los porcentajes de remisiones oscilan entre el 28% y el 70%, lo que refleja la diferente metodología empleada. Se aceptaría que la mitad de los niños con síntomas antes de los 7 años, estarán libres de estos en su juventud. Y también que se observa una evolución muy favorable entre los 14 y los 21 años, pero que a los 28 años, 1/3 vuelve a presentar la enfermedad. Esto se aprecia más en las consultas de adultos, donde se sigue la evolución de los sujetos desde los 14 años en adelante. Y por tanto hay que ser cauto a la hora de considerar curado a un adolescente que haya permanecido asintomático durante años.

Y la pregunta del millón ¿ha aumentado o está aumentando la prevalencia de asma en la actualidad?, ¿ha aumentado su mortalidad, a pesar de los nuevos y efectivos fármacos?.

Tabla 2. Aumento de la prevalencia de asma según diversos autores

Autor	País	Edad	Periodo	Sexo	P. Inicial	P. Final
Alberg	Suecia	18	1971-81	V	1,9	2,8
Burney	Inglaterra	6-12	1973-86	V	2,4	3,6
Bur	Gales	12	1973-88	V,M	5,5	12
Campos	Valencia	6-14	1983-93	V,M	7,8	13,4
Evans	USA	6-11	1976-80	V,M	4,8	7,6
Hahtela	Finlandia	19	1966-89	V	0,3	1,8
Mitchell	N. Zelanda	12	1968-82	V,M	7,1	13,5
Shaw	N.Z.(Rural)	14	1975-89	V,M	8	13,3
Weitzman	USA	< 17	1981-88	V,M	3,1	4,3

V: Varón y M: Mujer.

De la tabla anterior se puede concluir que existe un consistente aumento de prevalencia del asma, siendo destacable que aparezca en diferentes áreas geográficas y utilizando distinta metodología. Pero no solo se ha observado un aumento de la prevalencia, pues si se tienen en cuenta la evolución de ingresos hospitalarios y las tasas de mortalidad por asma, parece haber aumentado también la gravedad o morbi-mortalidad de la enfermedad, incluso más que la prevalencia.

Se han propuesto como hipótesis para explicar el aumento de morbilidad:

- el aumento y los cambios en exposición a alérgenos inhalados
- incremento en la exposición a irritantes bronquiales
- cambios en los hábitos alimenticios
- aumento del estrés emocional y
- uso indiscriminado y abusivo de broncodilatadores.

Se ha comprobado que el uso exclusivo de broncodilatadores, sin antiinflamatorios en el Asma, no solo no lo mejora sino que lo empeora sensiblemente.

CLINICA

Básicamente existen 4 **síntomas fundamentales**:

1. **Opresión torácica.**- Es un síntoma frecuente que los pacientes refieren de forma espontánea. No existe correlación entre la intensidad de la opresión y el grado de obstrucción bronquial.
2. **Tos.**- Puede aparecer. Precediendo a la crisis de disnea. En la fase de resolución cuando los tapones de moco que obstruyen la vía aérea se eliminan. Como única manifestación clínica (equivalente asmático).
3. **Disnea.**- Expresada como dificultad para la entrada de aire.
4. **Sibilancias.**- Se produce por el paso de una corriente de aire con una velocidad de flujo elevada a través de una vía aérea obstruida, con disminución de su calibre. Cuando la crisis de asma es muy intensa pueden no auscultarse dando lugar al llamado tórax silencioso.

Exploración física

Depende del momento en que se realice.

- En la intercrisis la exploración suele ser anodina, con una auscultación cardio-respiratoria dentro de los límites normales.
- Durante la crisis el paciente está disnéico y presenta una espiración alargada con roncus y sibilancias diseminados.

- Si la obstrucción es muy importante aparece el tiraje intercostal, aleteo nasal, inspiración lenta y profunda, taquipnea, hiperinsuflación torácica y cianosis.
- En las crisis muy intensas, la auscultación respiratoria es silenciosa, no hay ruidos respiratorios debido a la gran dificultad que existe para la entrada del aire.

En todo paciente asmático hay que realizar una exploración general que incluya:

- **A nivel general**, signos de atopia, signos de insuficiencia cardiaca derecha, signos de corticodependencia, cianosis, pulso paradójico.
- **A nivel ORL**, secreción nasal, edema de cornetes, pólipos, amígdalas hipertróficas, mucosidad retrofaríngea, etc.
- **A nivel torácico**, deformidades torácicas, frecuencia respiratoria y cardiaca, utilización de la musculatura accesoria, dificultad para articular frases largas, presencia de sibilancias, estertores roncus, estertores húmedos o crepitantes, simetría e intensidad de la ventilación, auscultación en espiración forzada y ruidos cardiacos.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Analítica general

No existen alteraciones bioquímicas definidas. La eosinofilia es mas frecuente en pacientes con asma crónica, pero también puede aparecer en pacientes sensibles a alergenos cuando la exposición a estos es intensa y prolongada.

Espujo

El espujo suele ser poco abundante, adherente, con aspecto de “clara de huevo”, seromucoso y filante. Microscópicamente, se observan células epiteliales, neutrófilos y eosinófilos. Se ha descrito algunos elementos, que inicialmente se consideraron específicos del asma:

- Cristales de Charcot-Leyden: Son elementos derivados de eosinófilos, basófilos y mastocitos.
- Cuerpos de Creola: Son grupos de células epiteliales caliciformes modificadas. Su número tiende a aumentar durante la crisis agudas y persisten en los pacientes con mala evolución.
- Espirales de Curschman: Se presentan como una espiral de material mucinoso que se dispone alrededor de un filamento central. Están constituidas por glucoproteínas, células y detritus celulares.

Radiografía de tórax.

En una crisis aguda la radiografía de tórax suele mostrar hipersinsuflación torácica (aplanamiento diafragmático, costillas horizontalizadas, aumento del espacio retroesternal, del ángulo esternodiafragmático y del diámetro antero-posterior del tórax). Sin embargo no existe correlación entre la gravedad de la crisis y el grado de hiperinsuflación. Ocasionalmente pueden aparecer imágenes de atelectasia secundarias a tapones de moco, que suelen ser fugaces y que desaparecen a eliminar el tapón mucoso.

La radiografía nos permite principalmente detectar algunas de las complicaciones del asma bronquial, como neumotórax, neumo-mediastino, neumonías etc.

Electrocardiograma

Durante las crisis puede detectarse taquicardia sinusal, desviación del eje a la derecha y bloqueo de rama derecha. Pero habitualmente está normal.

Exploración funcional respiratoria

Es fundamental en todo paciente con asma para:

A-Diagnóstico del Asma:

- Obstrucción bronquial reversible.
- Hiperreactividad bronquial.

B-Valoración de la gravedad de la crisis: "Cuantificación" de la obstrucción.

La severidad del asma se puede juzgar por los síntomas, la necesidad de medicación y la medida objetiva de la función pulmonar.

El FEV1 (volumen máximo expirado en un segundo) es la mejor medida para evaluar la severidad de la obstrucción, aunque el PEF (flujo espiratorio máximo) es una medida simple y reproducible de la obstrucción bronquial, que correlaciona muy bien con el FEV1.

La razón FEV1/VC se utiliza como medida para el diagnóstico porque distingue entre enfermedad pulmonar obstructiva y restrictiva.

Si el FEV1 o PEF mejoran más de 15% tras la administración de un broncodilatador, (**test de Broncodilatación**) es muy sugestivo de que el paciente tenga asma.

C- Control evolutivo:

- Obstrucción residual intercrisis.
- Labilidad funcional y el ritmo circadiano.
- Grado de hiperreactividad bronquial.
- Valoración de la eficacia terapéutica.

La monitorización de PEF nos permite evaluar la severidad, y el grado de variación circadiana de la función pulmonar que se correlaciona con la hiperreactividad bronquial, monitorizar la respuesta al tratamiento tras una crisis, detectar deterioros asintomáticos de la función pulmonar y monitorizar la respuesta al tratamiento.

D- Diagnóstico etiológico: El test de Provocación Bronquial (en Inglés BPT) con el antígeno se puede utilizar en el diagnóstico etiológico, pero solo se usa en investigación.

Medida de gases arteriales

La medición de los gases arteriales proporciona una información importante para evaluar la severidad de una crisis.

Existen anomalías en el intercambio de gases durante una exacerbación del asma y es común la presencia de hipoxemia. El mecanismo principal es una alteración de la ventilación-perfusión como base del intercambio anormal de gases.

El grado de desequilibrio en la ventilación-perfusión se correlaciona pobremente con la clínica y con los indicadores de obstrucción de la vía aérea, y con frecuencia, hay un retraso en la mejoría de la alteración de la ventilación-perfusión en comparación con los síntomas y los índices espirométricos.

En el **episodio agudo**, pueden diferenciarse 3 fases:

- En un primer momento la hipoxemia estimula el centro respiratorio y el paciente hiperventila y aparece una pO₂ normal o aumentada con pCO₂ baja y pH alcalino.
- Si persiste la obstrucción se agota la capacidad para hiperventilar y aparece hipoxemia e hipercapnia.
- Si la obstrucción persiste finalmente se produce una insuficiencia respiratoria aguda, con descenso de pO₂, aumento de pCO₂ y pH acidótico.

Tests inmunológicos

Para el diagnóstico del asma IgE mediado, que corresponde a más del 80% de casos:

"In vivo" se realizan pruebas cutáneas (prick e intradermoreacción) y pruebas de provocación bronquial específica, según se comenta en el capítulo 5.

"In vitro" se realiza determinación de IgE total e IgE específica mediante diversos métodos: CAP-system, ELISA FAST, PRIST/RAST, y otros test según se comenta en el capítulo 6.

Complicaciones más comunes

- a) **Sincope tusígeno.**
- b) **Atelectasias** por la presencia de tapones de moco.
- c) **Infección** .-Puede ser el desencadenante de una crisis.
- d) **Neumomediastino**.-Más frecuente en niños y adultos jóvenes. Clínicamente puede cursar de forma asintomática, y debe ser considerado ante un paciente que presenta un

deterioro importante durante una crisis aguda. El diagnóstico se confirma mediante Rx. de Tórax, y en la exploración física por la presencia de enfisema subcutáneo.

e) **Neumotorax.**-Menos frecuente.

REFERENCIAS

Burney PGJ., Chinn S., Rona RJ. Has the prevalence of asthma changed? Evidence from the national study of health and growth. *Br Med J*, 1990; 300: 1306-10.

Lemanske RF., Busse WW. Asthma. . In “Primer on allergic and immunologic diseases-Fourth edition”. *JAMA*, 1997; 278(22): 1855-73.

Mygind N., Dahl R., Pedersen S., Thestrup-Pedersen K. Asthma in adults. In *Essential allergy*. Second ed. 1996, Blackwell Science Ltd. Oxford.

Lemanske R. & Green C. Asthma in Infancy and Childhood. In *Allergy: Principles and practice*. 5th ed. E. Middleton et al. St Louis. Mosby –Year book Inc. 1998; pag. 877-900.

ASMA BRONQUIAL: DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

M. Carmen Morales

Introducción al diagnóstico diferencial

Clasificación

Tratamiento

Pasos prácticos del tratamiento farmacológico

INTRODUCCIÓN AL DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Aunque el diagnóstico del Asma puede ser vago, la historia clínica generalmente proporciona las pistas necesarias. Los síntomas más comunes, disnea, sibilantes, opresión torácica, tos y expectoración no son diagnósticos por sí mismos. Es importante una historia de exacerbaciones recurrentes frecuentemente provocados por factores exógenos, tales como alérgenos, irritantes inespecíficos ejercicio e infecciones virales.

a) En el niño se debe diferenciar de

Obstrucción de las vías aéreas principales

1. Cuerpo Extraño en la traquea, bronquios o esófago.
2. Anillos vasculares.
3. Traqueomalacia.
4. Adenopatías.
5. Tumores mediastínicos.
6. Estenosis traqueal o bronquial.

Obstrucción de grandes y pequeñas vías aéreas

1. Asma.
2. Bronquiolitis vírica.
3. Fibrosis quística.
4. Infección por Chlamidia tracomatis.
5. Bronquilitis Obliterante.
6. Displasia broncopulmonar.
7. Aspiración por reflujo gastroesofágico.
8. Edema pulmonar.

b) En el adulto debe diferenciarse de

1. Obstrucción mecánica de la vía aérea.
2. Disfunción Laríngea.
3. Bronquitis crónica.
4. Enfisema Pulmonar.
5. Insuficiencia cardiaca congestiva.
6. Tromboembolismo pulmonar.
7. Infiltrado pulmonar con eosinofilia.
8. Tos de origen medicamentoso (betabloqueantes y/o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina).

CLASIFICACION

El asma puede ser descrita según su etiología o de acuerdo a un patrón clínico y la severidad de la obstrucción de la vía aérea.

Clasificación Etiológica

Desde el punto de vista mecánico y terapéutico se deben diferenciar los factores que inducen inflamación con estrechamiento de la vía aérea e hipersensibilidad (inductores) de los que provocan broncoconstricción aguda en pacientes sensibles (provocadores).

Según su **etiología** el Asma Bronquial se clasifica en: **Extrínseca e intrínseca**

Tabla I. Clasificación combinada del Asma bronquial

	Asma leve intermitente	Asma leve persistente	Moderado persistente	Severo persistente
Síntoma	<1-2/semana	>=2/semana	Diarios	Continuos
Intercrisis	Asintomático	Síntomas leves	Síntomas + Beta-2 diario	No tiene
Tolerancia al ejercicio	Buena	Disminuida	Mala	Muy mala
Síntomas nocturnos	<1-2/mes	>2/mes	>1/semana	Casi diarios
Absentismo	No	Ocasional	Valorable	Importante
Peak flow	>80% del teórico	>80% del teórico	60-80 % del teórico	<60 % del teórico
Variabilidad del Peak Flow	< del 20%	20-30 %	>30 %	>30 %
Espirometría basal	Normal	Normal	Obstrucción moderada	Obstrucción importante
Broncodilatación	Positiva	Positiva	Positiva	Incompleta
Medicación	<ul style="list-style-type: none"> • Beta-2 a demanda • Anti-leucotrienos • Beta-2 o Cromonas antes de ejercicio 	<ul style="list-style-type: none"> • Corticoides inhalados (200-500µg) • Anti-leucotrienos • Aumentar Corticoides o añadir Beta-2 de larga duración en crisis 	<ul style="list-style-type: none"> • Corticoides inhalados (800-2000µg) • Anti-leucotrienos • Beta-2 de larga duración (diarios) 	<ul style="list-style-type: none"> • Corticoides inhalados (>800-2000µg) • Beta-2 de larga duración • Frecuentes corticoides sistémicos • Ahorradores corticoides

En todo momento se puede utilizar Beta-2 como tratamiento de rescate.

Ha habido muchos intentos de clasificar el Asma de acuerdo con su etiología, especialmente teniendo en cuenta los agentes causales (Alergenos) y sensibilizantes del medio ambiente. Esta clasificación esta dificultada por la existencia de un grupo de pacientes en los que la causa medioambiental no ha podido ser identificada, por lo que se denomina Asma Intrínseco.

Por el contrario, los pacientes con **Asma Extrínseco** incluyen aquellos en los que los síntomas se asocian con atopia, una predisposición genética para dirigir una respuesta IgE mediada y de eosinófilos a los alergenos ambientales.

El asma en la infancia es difícil de clasificar, hasta la edad de 5 años se reconoce por criterios puramente clínicos. Se deben de evitar el uso de términos tales como bronquitis disneizante, o bronquiolitis recurrente, el clínico debe de hacer un diagnostico apropiado y debe de usar el término asma para alentar la utilización adecuada de estrategias terapéuticas correctas.

Otra clasificación del asma está basada en la **combinación de criterios clínicos**, tales como síntomas y necesidades de tratamiento así como medidas objetivas de la obstrucción de la vía aérea monitorizada por PEF, en tabla I.

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es reducir los episodios, reducir al mínimo los síntomas, incluidos los nocturnos, evitar las visitas a urgencias y utilizar la mínima cantidad de Beta-2 de rescate, y se pueden considerar los siguientes puntos:

- 1-**Educación** del paciente para que participe en el control de su asma.
- 2-**Evitación y control** de los activadores o **desencadenantes** del asma
- 3-**Evaluar y monitorizar la severidad del asma** con medidas objetivas de la función pulmonar.
- 4-Establecer **tratamiento para el manejo crónico**.
- 5-Establecer un **plan para el manejo de las crisis**.
- 6- Realizar un **seguimiento regular e Inmunoterapia**, cuando sea posible.

Que se pueden resumir en

I. EVITACION Y CONTROL DE LOS FACTORES ACTIVADORES DEL ASMA.

La evitación y el control de los factores inductores de inflamación de la vía aérea y de los provocadores de crisis agudas, son importantes en el manejo del asma.

Entre los inductores de inflamación están: alérgenos, sustancias químicas irritantes, fármacos e infecciones virales, y entre los provocadores o desencadenantes de crisis aguda estarían el ejercicio, aire frío y factores emocionales.

Medidas de control ambiental:

Evitación de alérgenos, especialmente polvo de casa, epitelios de animales, hongos, etc.

Control de la polución ambiental

Es importante la evitación de irritantes inespecíficos tales como: el humo de tabaco, sprays, compuestos orgánicos volátiles (ej. Humos de aceite y barnices), porque pueden empeorar el asma.

Evitación de fármacos desencadenantes

Algunos fármacos pueden agravar el Asma, como la aspirina y los AINES (antiinflamatorios no esteroideos) que pueden producir crisis severas de asma en pacientes intolerantes, por lo que deben ser evitados en dichos pacientes.

Los beta-bloqueantes tanto orales como en colirios pueden provocar broncoespasmo y deben de ser evitados en general por los pacientes con Asma.

2. TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

Antiinflamatorios

I- **Corticoides** . - Son los fármacos antiinflamatorios mas efectivos en el tratamiento del asma. Su mecanismo de acción se explica en el capítulo 20.

Los corticoides se pueden administrar por vía sistémica(oral o parenteral) y por inhalación. El tratamiento temprano de una exacerbación del asma con corticoides orales previene su progreso disminuyendo la necesidad de las visitas a urgencias y las hospitalizaciones y reduciendo la morbilidad de la enfermedad. Los corticoides inhalados son seguros y efectivos para el tratamiento crónico del asma, administrados a bajas dosis durante largo tiempo y a altas dosis en periodos cortos, reduciendo la necesidad del uso de corticoides orales, con menor efectos sistémicos.

2-Cromoglicato sódico y Nedocromil sódico.- Son fármacos antiinflamatorios no esteroideo, que se administra de forma inhalada. Se describen en el capítulo 20.

Administrados de forma preventiva inhiben las fases tempranas y tardías de la obstrucción producida por la exposición al alérgeno, y la obstrucción aguda producida por el aire frío, ejercicio y aire frío. Se considera eficaz en el asma alérgico de carácter leve y en el asma infantil.

Broncodilatadores

1.-Agonistas Beta 2 (betamiméticos).

Los betamiméticos pueden ser de acción corta, 4-6 horas (salbutamol, terbutalina), y de acción larga, 12 horas, salmeterol y formoterol.

El tratamiento con betamiméticos inhalados es comparable o mejor que el tratamiento oral, produciendo una buena broncodilatación con pocos efectos sistémicos.

Los beta 2 de acción corta son los fármacos de elección en las exacerbaciones agudas del asma y como pre-tratamiento del asma inducido por el ejercicio. Generalmente son usados de forma intermitente para controlar las crisis. Un incremento del uso o el uso diario de estos fármacos indican un deterioro de la enfermedad, indicando la necesidad de instituir o aumentar el tratamiento con corticoides inhalados.

La posición de los Beta2 de acción larga en el tratamiento del asma se empieza a definir ahora con los tratamientos compuestos, asociación de Beta-2 y corticoides inhalados. No son apropiados como tratamiento de la sintomatología aguda. Pero están indicados cuando a pesar del tratamiento con corticoides inhalados solos, a las dosis estándar no se logra el control del asma especialmente de los síntomas nocturnos.

2.-Metilxantinas.

La teofilina se recomienda como tratamiento programado porque es un broncodilatador especialmente útil para el control del asma nocturno.

3.-Anticolinergicos.

Son broncodilatadores menos potentes que los betamiméticos, y tienen un comienzo de acción más lento. Se sugiere que presenta un efecto aditivo cuando son administrado junto con el betamimético en las exacerbaciones, pero si los Beta-2 se administran a su correcto nivel no hace falta su asociación de forma habitual.

4.- Antileucotrienos

Los antileucotrienos de reciente aparición están indicados en el Asma de esfuerzo y en el asma leve-moderado y podrían ser muy beneficiosos en pacientes seleccionados en cualquier tipo de asma.

Otros medicamentos.

1.- El ketotifeno es un antihistamínico utilizado generalmente en niños, que puede disminuir los síntomas de asma, pero que en realidad su acción es únicamente como antihistamínico. Se usaba antes como tratamiento preventivo, pero hoy día es infrecuente su uso.

2.-Los tratamientos dirigidos a reducir la dependencia de corticoides orales, tales como: troleandomicina, sales de oro, metotrexate y otros tratamiento inmunosupresores solo se utilizan en ocasiones como medicamentos ahorradores de corticoides, en asma muy severo.

INMUNOTERAPIA ESPECIFICA (ver capítulo 20)

En términos generales,

1. La inmunoterapia debe ser considerada cuando la evitación del alérgeno no es posible y cuando la medicación apropiada falla en el control de los síntomas de Asma.
2. La indicación de inmunoterapia debe ser hecha por un especialista.
3. Los pacientes con alergias múltiples y/o activadores de su asma no alérgicos, no suelen obtener beneficio de inmunoterapia específica.
4. La inmunoterapia es más efectiva en niños y adultos jóvenes.

PASOS PRÁCTICOS DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO (Plan de manejo)

El control del asma se define por:

- Síntomas crónicos mínimos (idealmente ningún síntoma) incluyendo los síntomas nocturnos.
- Mínimas exacerbaciones.
- Necesidad mínima de betamiméticos, idealmente ninguna.
- No existencia de limitaciones en las actividades incluyendo el ejercicio.
- Variación < del 20% en el PEF circadiano.
- PEF normal o casi normal
- Efectos adversos mínimos de la medicación.

Los pasos siguientes son pautas, pero el tratamiento medicamentosa debe ser confeccionado de acuerdo con las características individuales de cada paciente

- **Fase 1.**-Paciente con Asma leve intermitente, requiere solamente betamiméticos inhalados, para mejorar su sintomatología. Si es necesario tomara de manera preventiva betamiméticos de corta duración antes del ejercicio.
También puede realizar tratamiento preventivo con antileucotrienos o cromonas (cromoglicato o nedocromil sódico) de forma mantenida o previo a la exposición de un alergeno conocido.
Si el paciente necesita betamiméticos mas de 3 veces por semana debe pasar a la fase 2 sin tener en cuenta las medidas de PEF.
- **Fase 2.**-El asma leve persistente abarca una escala amplia de severidad del Asma, por lo que se asocian dos pasos de tratamiento.
El tratamiento básico son los antiinflamatorios tomados diariamente, ya sean corticoides a dosis bajas (200-500µg), cromoglicato sódico o nedocromil. En los niños se recomienda empezar con antileucotrienos y/o cromoglicato o Nedocromil durante 4-6 semanas y si no se estabilizan pasar a corticoides inhalados.
La dosis inicial de corticoides inhalados que se sugiere es de 200 a 500µg por días de dipropionato de beclometasona o equivalente. El paciente utilizará betamiméticos de acción corta a demanda no mas de 3-4 veces al día para controlar los síntomas agudos.
Si los síntomas persisten la dosis de corticoides inhalados podrían ser aumentadas de 500µg a 800µg, pasando al siguiente estadio.
- **Fase 3.**- La dosis de corticoides inhalados se aumentan de 800-2000 microgramos por día en esta fase de Asma moderado persistente.
Si el tratamiento antiinflamatorio se inició con cromoglicato o nedocromil los corticoides inhalados podrían ser introducidos en lugar o junto con Nedocromil y Cromoglicato, permitiendo un periodo de solapamiento de ambos tratamientos.
Los antileucotrienos estarían indicados en todas las fases, además de en el asma de esfuerzo sólo.
Una alternativa al incremento de la dosis de corticoides especialmente en el control de los síntomas nocturnos seria añadir un Beta-3 de larga duración o utilizar el tratamiento combinado Beta-2 + Corticoides juntos. Si no se consigue controlar se puede añadir teofilina oral de acción prolongada. El paciente utilizara betamiméticos de acción corta a demanda, no más de 3-4 veces al día, en cuyo caso pasaríamos a.
- **Fase 4.**-En pacientes con Asma Severa se requiere el uso de numerosos fármacos.
Por un lado se utilizaran corticoides inhalados a dosis altas >800 a 2000µg por día como mantenimiento, junto con betamiméticos de acción prolongada sin o con teofilina retardada.

Los betamiméticos de acción corta se utilizarán a demanda cada 4-6 horas. Se puede probar el bromuro de ipratropio en los pacientes que presentan efectos adversos con los betamiméticos.

Con frecuencia hay que añadir corticoides orales, a veces como tratamiento mantenido a largo plazo. Se intentará mantener la mínima dosis diaria posible, e intentar un régimen de días alternos, empezando por dosis de 40 mg de prednisona o 60 mg de deflazacort, para reducir paulatinamente.

En casos en que no se consiga el control del asma podrían intentarse otros tratamientos ahorradores de corticoides tales como: sales de oro, metotrexato, inmunosupresores, etc., o en su caso ingreso hospitalario.

REFERENCIAS

International Asthma Management Project. *Allergy*, 1992; Supplement 13 Vol.47.

Practice Parameters for the Diagnosis and Treatment of Asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 1995; 96 (5, Part 2).

Martinez FD., Wright AL., Taussing LM., et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med*, 1995; 332:133-38.

New Guidelines for Diagnosis and Management of Asthma: *Ann. Allergy Asthma Immunol*, 1997; 78(5): 427-37

URTICARIA Y ANGIOEDEMA.

Javier Fernández.

Introducción

Clasificación y patogenia.

Diagnóstico

Tratamiento

INTRODUCCIÓN

La Urticaria y el angioedema pueden aparecer juntos o separados, como manifestación cutánea de edema localizado; de forma similar, puede aparecer en las superficies mucosas del tracto respiratorio y gastrointestinal.

La **urticaria** que afecta solo la porción más superficial de la dermis, se presenta como pápulas pruriginosas bien definidas, con bordes eritematosos y de tamaño variable. Pueden confluir en pápulas gigantes, en cualquier parte del cuerpo, apareciendo en oleadas de 24-72 horas de duración y que no dejan pigmentación o decoloración, (Figura 1).

El **angioedema** es un edema localizado, bien delimitado, que envuelve las capas más profundas de la piel, incluyendo el tejido subcutáneo. Aunque también limitado en el tiempo, el angioedema del tracto respiratorio superior puede amenazar la vida del paciente debido al edema laríngeo. La afectación gastrointestinal se manifiesta como un dolor de tipo cólico con o sin náuseas y vómitos.

Aunque la urticaria/angioedema puede ocurrir a cualquier edad, suelen ser más frecuentes en la tercera década de la vida. Entre un 15 y un 20% de las personas, han experimentado alguna vez en su vida un episodio de urticaria. No debemos olvidar que la Urticaria puede ser un síntoma de una enfermedad sistémica.



Figura 1. Lesiones urticariales agudas.

CLASIFICACIÓN DE LA URTICARIA Y PATOGÉNIAS.

La urticaria se puede clasificar en base a su duración, frecuencia y causas según se puede ver en la tabla 1. Menos de 1% de pacientes con urticaria aguda desarrollan una urticaria crónica. La urticaria crónica se subdivide a su vez en continua y recurrente, al tener intervalos libres de síntomas esta última. Esta distinción tiene importancia en la búsqueda del agente desencadenante de la urticaria. En esta clasificación se han incluido las urticarias especiales o específicas, que se subdivide en varios subgrupos en función de su patogénesis, agentes desencadenantes y aspectos clínicos.

También es útil clasificar la urticaria en función de su mecanismo patogénico debido a las implicaciones terapéuticas que tiene. Así la clasificación de la urticaria por su mecanismo patogénico puede verse en la tabla 2.

Tabla 1. Clasificación de las Urticarias en base a su duración, frecuencia y causas.

	Duración	Frecuencia
Urticaria aguda Continua Repetida o intermitente	< 6 semanas	Diaria Contacto repetido con agente causal.
Urticaria crónica Continua Recurrente	> 6 semanas	Diaria Intervalos asintomáticos de días a semanas.
Específicas: Colinérgica Contacto Físicas: Mecánicas Térmicas Vasculitis Urticarial Pigmentosa(Matocitosis) Asociado a enfermedades Psicógenas o facticias		

Las urticarias producida por alérgeno o inmunológica tiene los mecanismos patogénicos de la hipersensibilidad referidos en el capítulo 3. En las urticarias producidas por mecanismos no inmunológicos, son los agentes causales, bien **liberadores inespecíficos de mediadores**, como medicamentos, tóxicos etc, o bien los **déficit enzimáticos** del individuo, los que propician que la falta de metabolización de ciertas sustancias actúen como tóxicos directos o sus metabolitos produciendo la urticaria.

Las urticarias mediadas por el complemento se producen bien por activación de sus factores, especialmente C3a y C5a que actúan como anafilotoxinas, liberando a su vez histamina y otros mediadores de los mastocitos y basófilos, o bien por déficit de los factores inhibidores de la cascada del complemento, en este caso la sintomatología que aparece es el angioedema hereditario o adquirido por déficit de C1inhibidor por ejemplo.

El angioedema puede aparecer solo o asociado a la urticaria aguda o crónica, debido a defectos en los inhibidores iniciales de la cascada del complemento, bien adquiridos en diversas enfermedades o por defecto genético. Ver capítulo 1 sobre activación del complemento.

La **Mastocitosis cutánea o Urticaria pigmentosa** es un enfermedad autosómica dominante, donde la maculopápulas aparecen pigmentadas, donde existe un aumento del número de mastocitos cutáneos, con variedad de manifestaciones, desde la asintomática hasta la severa, que puede ser considerada como una enfermedad neoplásica.

Por último la **Urticaria idiopática**, que se diagnóstica por exclusión y que es de las más frecuentes, llegando al 70% de los casos en muchas series. El agente causal en este caso es desconocido, pero día a día se van abriendo nuevos mecanismos patogénicos como asociaciones con bacterias gástricas como el *Helicobacter pylori*, o bien mecanismos de autoinmunidad contra el receptor de la IgE.

Tabla 2. Clasificación de las urticarias por su mecanismo patogénico

1. Mediada por Alérgenos o inmunológica

1. IgE-mediada (Medicamentos, Pólenes, Alimentos, Parásitos, picaduras de insectos, de contacto con alérgenos y Latex)
2. Urticaria facticia
3. Urticaria por frío
4. Urticaria colinérgica

2. Urticarias no inmunológicas

1. Inducida por liberación inespecífica de mediadores (Histamina)

- Medicamentos (Morfina, dextranos, etc)
- Enzimas (Fosfolipasa A2)
- Hormonas (ACTH)
- Péptidos básicos (Brodiquinina)
- Estímulos citotóxicos (Fosfolípidos)
- Otros agentes (Endotoxinas, citoquinas, etc)

2. Reacciones de Intolerancia (Habitualmente déficit enzimáticos)

3. Mediadas por el complemento

1. Angioedema hereditario
2. Angioedema adquirido
3. Vasculitis urticarial
4. Urticaria por calor (50%)
5. Enfermedad del suero
6. Reacciones postransfusionales
7. Anafilaxia inducida por ejercicio

4. Mastocitosis

5. Idiopática

DIAGNÓSTICO

Los elementos característicos de la urticaria son el **rápido comienzo** y la **limitación en el tiempo** de las erupciones urticariales y del angioedema. Por otro lado, **aparece en oleadas**, con lesiones en diferentes estadios en la urticaria y con distribución asimétrica en el angioedema.

Son datos característicos la **ausencia** de fiebre, leucocitosis (excepto la causada por el proceso primario en algunos casos) o VSG elevada.

En la mayoría de las ocasiones, es muy difícil determinar la causa de la urticaria/angioedema agudos, y solo un pequeño porcentaje se convierte en crónica (1-10%). Por este motivo, la realización de estudios diagnósticos complejos debe reservarse a los que se sospeche un mecanismo IgE o medicamentoso o dure más de 2 meses, es decir en el momento en que se transforma en crónica.

La realización de análisis de sangre generales o de bioquímica, radiografías de tórax, análisis de orina, exámenes de heces en busca de parásitos, serología de sífilis o de hidatidosis o de hepatitis, así como otras determinaciones como anticuerpos antinucleares, factor reumatoideo o incluso biopsia cutánea, solo tratan de, en ocasiones, encontrar el agente causal (por ejemplo parásito), pero

en la mayoría de las ocasiones se intenta descartar otra patología sistémica que tenga como un síntoma más la urticaria, por ejemplo vasculitis o conectivopatías.

Diagnostico diferencial

Las lesiones urticariales son fáciles de identificar, pero a veces aparecen problemas cuando se asocian otro tipo de lesiones cutáneas a la vez, o aparece angioedema que persiste como en la urticaria retardada de presión. En caso de duda, puede ayudar marcar las lesiones con bolígrafo y ver la evolución o resolución en el tiempo(1 a 3 días).

Debe diferenciarse de

Eritema multiforme, antes de la aparición de lesiones típicas en mucosas.

Rashes maculo-papulares por medicamentos o virales, cuyas lesiones persisten en el tiempo y dejan un residuo purpúrico.

Tiña corporis por sus típicas escamas.

También debe diferenciarse de

Dermatitis de contacto por sus vesículas, frecuentemente cronificadas.

Dermatitis atópica por sus lesiones típicas en flexuras.

Psoriasis por la falta de prurito y sus lesiones típicas

De otras enfermedades más raras como

Síndrome de Sweet, que aparecen similares lesiones pero con fiebre y leucocitosis.

Mastocitosis cutánea, con pápulas pigmentadas de color marrón, y que a veces asocian síntomas de flush o rubor cutáneo.

El **edema angioneurotico** es una enfermedad autosómica que se hereda con carácter dominante, y que se presenta como ataques recurrentes de edema / angioedema que afectan a la piel, membranas mucosas, tracto respiratorio y gastrointestinal. Sin embargo la urticaria no es una manifestación de esta enfermedad. Se debe a una deficiencia funcional del inhibidor del primer componente del complemento (C1 INH), que en 85% de las veces es por falta del inhibidor y en el resto por falta de actividad. Esto origina la activación del complemento que ocasiona la clínica antes referida, habitualmente desde la infancia. El déficit adquirido de C1 INH, se suele asociar a neoplasias o enfermedades autoinmunes como el Lupus eritematoso sistémico. El diagnóstico se sospecha ante unos niveles permanentemente bajos de C4, y se confirma con la determinación de C1 INH, que habitualmente es indetectable, aunque cuando se encuentran valores normales, se necesita valorar su actividad funcional.

TRATAMIENTO

A diferencia de la complejidad del estudio diagnóstico, el tratamiento de la urticaria es simple y lógico.

- Evitar el agente causante. Solo es posible en caso de medicamentos o en algunas de las reacciones IgE mediadas, como alimentos, parásitos, látex, etc..
- Tratamiento farmacológico.

Tratamiento farmacológico de la urticaria aguda

A) Casos severos

- I. Comenzar con la administración de **corticoides sistémicos**, que pueden ayudar en cualquier situación, desde las más leves hasta las más graves, como en el caso de las vasculitis necrotizantes cutáneas.

Emplear Metilprednisolona (URBASON®): 40 mg por vía I.V o I.M., seguido de dosis orales repartidas de Prednisona 20-30 mg/día, para proseguir con pauta de reducción suave(cada 2-3 días).

2. Seguir con **antihistamínicos**, que son junto con los simpaticomiméticos los que más alivio sintomático producen. La asociación de anti-H1 con antiH2, suele ser beneficiosa en algún caso de urticaria crónica.

Empezar por Maleato del Clorofeniramina (POLARAMINE®), 1 ampolla vía. IV o IM., que se puede continuar cada 6 horas en función de la sintomatología y debe mantenerse el tratamiento con 1 comprimido. de 6 mg (POLARAMINE REPETABS®) cada 6 horas. Debe advertirse al paciente que este fármaco puede producir somnolencia y sequedad de boca, pudiendo pasar a los nuevos antihistamínicos en dos o tres días.

B) Casos menos graves o insidiosos, de aparición más lenta

En caso menos graves o intensos y para continuación del tratamiento inicial se pueden utilizar los nuevos antihistamínicos, que no producen somnolencia, como la Ebastina (EBASTEL®), Ceterizina (ZYRTEC®), Loratadina (CLARITYNE®), Mizolastina (MIZOLEN®), Fexofenadina (TELFAS 180®), Desloratadina (AERIUS®) o Rupatadina (RUPAFIN®). Se utilizan a dosis de 1 compr. antes del desayuno. En el caso de los tres primeros puede aumentarse la dosis a 1 comp. cada 12 horas si es necesario.

La Cimetidina (TAGAMET®) o la Ranitidina (ZANTAC®), pueden utilizarse junto a los anteriores por vía oral o parenteral, especialmente si se asocian síntomas gastrointestinales.

En ocasiones se debe asociarse un segundo antihistamínico, como Hidroxicina (ATARAX®) a dosis de 1 comp. cada 12 o 24 horas, especialmente por la noche si se asocia componente de ansiedad o intranquilidad, y siempre que se pueda antes de iniciar el tratamiento con corticoides sistémicos a largo plazo, debido a los numerosos efectos secundarios que estos producen.

- C) En **casos graves o con gran componente de edema**, utilizar ADRENALINA al 1/1000: 0,3 a 0,5 cc cada 3-10 minutos, según la gravedad por vía SC. o mejor IM.

Tratamiento del Edema angioneurótico

En caso de Angioedema por déficit de C1-INH, la utilización de Andrógenos atenuados (DANAZOL®) corrige el defecto y previene la aparición de ataques a largo plazo en un porcentaje alto de sujetos.

En casos agudos: Acido Tranexámico (AMCHAFIBRIN500®) a dosis de 500-1.000 mg., por vía IV seguido de Plasma fresco, 2 unidades por vía IV. Si se dispone de **factor C1-INH**, poner 1-2 amp. vía IV. (Esto suele estar reservado para casos familiares que acudan a Urgencias repetidamente, dado su elevado precio).

REFERENCIAS

Henz B.M., Zuberbier T., Grabbe J. & Monroe E. (Eds.). Urticaria: Clinical, diagnostic and Therapeutic Aspects. Springer. New York, 1998.

J. Hernandez Garcia. Urticaria y Angioedema. Editorial CEA, Madrid 1988.

Mygind N., Dahl R., Pedersen S., Thestrup-Pedersen K. Skin diseases. In Essential allergy. Second ed. 1996, Blackwell Science Ltd. Oxford.

ALERGIA A ALIMENTOS

Pablo Gorostiza y José Luis Corrales

Introducción

Tipos de reacciones adversas por alimentos

Alergia alimentos-IgE mediadas

Prevalencia

Clínica

Diagnóstico

Tratamiento

Profilaxis

INTRODUCCIÓN

La alergia alimentos se define como un grupo de enfermedades que se caracterizan por una respuesta inmunológica anormal o exagerada a proteínas específicas de los alimentos. Desde el punto de vista práctico se divide en IgE mediadas, que tienen un inicio rápido y las No IgE mediadas que necesitan horas o incluso días para ser aparentes.

Los componentes alergénicos de los alimentos son principalmente glicoproteínas con un peso molecular que oscila entre 10 y 60 Kdaltons. La mayoría de los alérgenos son resistentes a la proteólisis y son estables al calor. Hoy día se conocen la secuencia DNA de muchos alérgenos alimentarios. Los alimentos relacionados frecuentemente contienen alérgenos con reactividad cruzada inmunológica, pero rara vez clínica. Sin embargo existe reactividad cruzada entre ciertos alimentos y neuroalérgenos o pólenes, como la manzana o el kiwi con el polen de artemisa, o entre alimentos como el plátano, kiwi, aguacate o nuez y el látex. Se han encontrado panalérgenos, llamados profilinas en diversos pólenes y alimentos, que son proteínas homologas conservadas en ellos y que dan lugar a dicha reactividad cruzada.

Por otro lado hasta el 98% de los antígenos ingeridos son bloqueados por la barrera gastrointestinal, pero pequeñas cantidades de antígenos alimentarios intactos pueden absorberse y entrar en el organismo. La disminución de la acidez gástrica (antiácidos) o el consumo de alcohol incrementan la absorción. Estas mínimas cantidades de alérgenos alimentarios no causan problemas en la mayoría de los individuos debido a la tolerancia que se desarrolla en los primeros años de vida. En general, y como se explica en el capítulo 4, la tolerancia inmune se debe a delección clonal, anergia clonal o supresión activa por los linfocitos T. Para ello juegan un papel muy importante las células linfoides del tracto gastrointestinal y las células presentadoras de antígeno del sistema retículo-endotelial. El aumento de la susceptibilidad de los niños a la alergia alimentaria se cree que puede deberse a una doble inmadurez de sistema inmunológico y del tracto digestivo. El retraso en la introducción de alimentos fuertemente alergénicos tiene un papel protector en el desarrollo de la alergia alimentaria en los niños susceptibles.

La falta de desarrollo de la tolerancia oral, provoca una serie de reacciones de hipersensibilidad a los alérgenos alimentarios, que aunque tradicionalmente se describen siguiendo la clasificación de Gell y Coombs, suelen verse implicados más de un mecanismo, especialmente tipo I y tipo IV (IgE mediado y celular).

TIPOS DE REACCIONES ADVERSAS POR ALIMENTOS

Los alimentos pueden producir reacciones adversas que se pueden clasificar según los criterios de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) en :

A) REACCIONES TÓXICAS

Reacciones secundarias a sustancias naturales o contaminantes de los alimentos, y que pueden afectar a cualquier individuo.

INTOXICACIONES

Naturales: Producidas por toxinas vegetales, animales o de origen microbiológico.

Contaminantes: Químicos, tóxicos, etc.

TOXIINFECCIONES

Enterotoxinas

Generalizadas o invasivas.

B) REACCIONES NO TÓXICAS

INMUNOLÓGICAS

Inmediatas o mediadas por anticuerpos IgE. (ALERGIA A ALIMENTOS)

No inmediatas o no mediadas por anticuerpos IgE (Enfermedad celiaca, Dermatitis herpetiforme, Síndrome enterocolítico, etc.)

NO INMUNOLÓGICAS (INTOLERANCIA A ALIMENTOS)

Son las más frecuentes y pueden ocurrir por :

De causa farmacológica (alimentos ricos en aminos o liberadores de histamina)

Por deficiencias enzimáticas (lactasa, sacarasa, isomaltasa etc.)

Psicosomáticas (aversión a alimentos)

Idiosincrasia u otras causas (ejemplo aditivos)

ALERGIA A ALIMENTOS IgE-MEDIADAS.

Incidencia y prevalencia de la alergia a alimentos.

Aunque no hay datos concretos parece haber un aumento de su prevalencia en los últimos años, en especial en los países industrializados. Se puede diferenciar entre dos grupos según la edad:

1) Desde el recién nacido al cuarto año de vida:

La mayoría de los autores sitúan la prevalencia en un 4% (oscilando entre un 0,7 a 7,5%). Los alimentos implicados por orden de frecuencia son:

la leche de vaca

huevo (clara)

pescado (proteína M)

soja (en Estados Unidos)

En la segunda década de la vida, en la mayoría de los pacientes se produce una tolerancia a la leche de vaca y huevo. Con los demás alimentos no suele producirse tolerancia.

2) Del cuarto año de vida al adulto:

La prevalencia se sitúa en un 1.5%. Los alimentos con más frecuencia implicados son

frutos secos,

frutas frescas,

pescado,

mariscos,

huevo y

leche.

Clínica

Puede originar manifestaciones: 1) Agudas (de inicio en segundos o minutos; más frecuente) y 2) Retardadas (de aparición entre 1 y 6 horas). Pueden producirse síntomas en la mayoría de los órganos siendo los más frecuentemente afectados (*órganos diana*) :

1.-**Mucosas: dermis:** Urticaria, angioedema, eritema, agravamiento de dermatitis atópica etc.

2.-**Digestivo** (el aparato más frecuentemente afectado en pediatría): Glositis, estomatitis, gastritis(vómito), enteritis (diarrea), colitis (dolor cólico) etc.

3.-**Respiratorio** (poco frecuente): Rinitis, tos irritativa, crisis asmáticas (algunos estudios hasta el 14% como desencadenante en pediatría).

4.-**Anafilaxia.**

5.-**Síndrome de tensión - fatiga:** cefalea (migraña), vasculitis, neuritis etc.

Diagnóstico

1-**Historia clínica** (como en otras áreas de la medicina básico para llegar a un diagnóstico de presunción). Hemos de valorar:

- Antecedentes familiares positivos de atopia; edad de inicio de la patología; relación temporal de la edad de inicio y las manifestaciones clínicas; órgano diana.

2-**Exploración:** Estado de nutrición; otras manifestaciones de atopia, (rinitis, asma etc.).

3-**Estudio alergológico:**

Técnicas "in vivo": (prick, intradermoreacción). Se pueden realizar con extractos comerciales o alimentos naturales. (en especial frutas técnica de prick-prick). Se consideran fiables en un 90% cuando el resultado es negativo y en un 30% en caso de resultado positivo al alimento.

Técnicas "in vitro": Ig.E total y específica a los alimentos sospechosos (CAP Y RAST).

4-**Prueba de eliminación - provocación:** Se puede realizar por vía general u oral y valorar los síntomas locales o generales. Puede ser la prueba abierta (adecuada para lactantes o niños pequeños) y prueba simple o doble ciego (en adolescentes y adultos).

Esta última, doble ciego, se considera la prueba más segura aunque tiene dos inconvenientes. 1) peligro de reacción anafiláctica por lo que debe realizarse en medio hospitalario 2) no distingue entre alergia e intolerancia.

5-**Otros métodos** (menos útiles o más complejos)

Test de estimulación de los linfocitos, test de liberación de histamina, test de xilosa, test de hidrógeno espirado, etc.

6-**Estudio radiológico con o sin alimentos sospechosos.**

7-**Biopsia intestinal:** Es necesario realizarla para distinguir :

Síndrome celíaco, alergia a proteína de leche de vaca y síndrome "pierde proteínas".

Tratamiento

Lo ideal es la eliminación de la dieta del alimento responsable si se consiguió su detección. Pero a veces es imposible en pacientes polisensibilizados o por incurrir en dietas desequilibradas. En este segundo caso valoramos algunos fármacos:

1- **Cromoglicato disódico:** se administra 30 minutos antes de la ingesta a dosis de 20 a 40 mgs./Kg. y día, en 4 dosis .Se cree que actúa como estabilizador de la membrana del mastocito. Hoy en día no disponible en España.

2- **Ketotifeno:** Puede ser útil en pediatría cuando se afectan varios órganos de choque (dérmico, respiratorio y digestivo), pero no deja de ser un simple antihistamínico.

3- **Los modernos antihistamínicos (HI):** Experiencia limitada a largo plazo y por ahora poco útiles.

4- **Corticoides vía oral o parenteral:** Necesarios en casos graves a ser posible durante períodos cortos.

5- **Adrenalina,** por vía subcutánea en los cuadros anafilácticos.

6- **Otros (sustitutos):**

Leches especiales, que se utilizan ante una alergia a leche de vaca que plantea un grave problema nutricional en los primeros meses de vida. Disponemos de los siguientes sustitutos:

A- **Hidrolizados:** *Compuestos de leche de vaca donde se han hidrolizado las proteínas hasta péptidos de un peso molecular inferior a 1.500 daltons como mínimo.* Existen tres grupos:

Hidrolizado de caseína (Nutramigen, Prestigimil).

Hidrolizado de caseína y proteínas del suero (Damida, Nidea)

Hidrolizado de proteínas del suero (Alfare, Peptinaud junior).

Estos preparados presentan inconvenientes por su mal sabor y elevado precio. Son especialmente recomendables los hidrolizados de caseína de bajo riesgo alergénico.

B- Fórmulas de soja: No guardan relación con las proteínas de la leche de vaca y tienen mejor sabor y menor precio, pero presentan riesgo de sensibilización de un 5 a un 30%. Como ejemplos: **Velactín, Isomil.**

C- Dieta elemental. Las proteínas se han hidrolizado a menos de 500 daltons. Se reservan para casos graves y durante periodos cortos por su alto precio y limitaciones nutricionales (**Nutri 2.000, Neocate**)

D- Fórmulas hipoalérgicas H.A. Son preparados de hidrolizados parciales de proteínas de leche de vaca. No se deben utilizar cuando existe una alergia comprobada. Está en estudio su utilidad como profilácticas.

E- Fórmulas basadas en las DIETAS DE Rezaa - Businco: Constan de cordero picado y hervido 100 grs., aceite de oliva 40 grs., arroz 70 grs., calcio 300 mgs. Y agua hasta completar un litro. Utilizados por los citados autores en el pasado con éxito.

Profilaxis

Los primeros meses de la vida son básicos para desarrollar una tolerancia inmunológica o una respuesta alérgica a los diversos trofo y neumo - alergenicos que nos rodean. Consideramos que debería hacerse un esfuerzo para reducir la incidencia de la patología alérgica durante esa época de la vida, en especial en los pacientes de "alto riesgo" atópico (con antecedentes familiares e Ig.E elevada). Se aconseja:

- Mantener si es posible la lactancia materna en los 6 primeros meses.
- Valorar leches hipoalérgicas cuando se deba introducir alimentación complementaria.
- Retrasar al año de vida la introducción de los trofoalergenicos más potentes : clara de huevo, pescado etc.
- Valorar en la lactancia materna que la madre siga una dieta pobre en los principales trofoalergenicos del adulto: frutos secos, cacao, pescado, huevo.
- Retrasar si es posible la entrada en las guarderías por la mayor incidencia de infecciones.
- Actuar enérgicamente contra los neumoalergenicos conocidos: **ácaros** (acaricidas, aspiradores adecuados, fundas especiales), **mohos** (combatir la humedad del domicilio), **caspa de animales** (desaconsejar animales domésticos en las familias atópicas), etc.
- Mentalizar a las madres de la importancia de evitar el tabaco como inductor de sensibilizaciones.
- Por último remitir precozmente al alergólogo ante la sospecha de una posible alergia.

DERMATITIS ATOPICA (D.A.)

Pablo Gorostiza

Introducción: concepto de atopia

Epidemiología

Etiopatogenia

Alteraciones inmunológicas

Clínica

Tratamiento

INTRODUCCIÓN: CONCEPTO DE ATOPIA

Etimológicamente proviene del griego "atopos" = no común. Este término fue creado por Coca en 1923, queriendo significar y englobar aquellos procesos de respuesta inmediata, explosiva edematosa y reversible con características hereditarias y que se dan exclusivamente en los humanos (englobando las enfermedades como rinitis, asma y dermatitis). Crieip añade al concepto de atopia como "una alergia familiar con la característica común de presentar "reaginas" (anticuerpos de la

alergia). Es un término que está perdiendo significado ya que limita el concepto que hoy tenemos de enfermedades de hipersensibilidad. No obstante el término "dermatitis atópica" se empleó ampliamente después de introducirlo Coca, por algunos pediatras americanos para definir la patología específica de la piel, englobada en el concepto de atopia. La DA es una de las manifestaciones más frecuentes de la atopia y es la principal causa de consulta en dermatología pediátrica. Su incidencia va en aumento en especial en los países industrializados.

EPIDEMIOLOGÍA

Es una patología frecuente que se inicia en los primeros años de la vida, que afecta a todas las razas y el 60% en el primer año. El 90% de los casos antes de los 5 años.

Del 3 al 5% de la población pediátrica está afectada y tan solo un 0,7% de los adultos. La prevalencia se ha incrementado en los últimos años si causa clara, aunque achacada a la polución, exposición a alérgenos, uso excesivo de limpieza corporal y una mejora de la calidad de vida en general.

ETIOPATOGENIA

Es compleja y multifactorial aunque los avances en biología molecular, inmunología y alergología han permitido profundizar en su patogenia. La influencia genética está fuera de toda duda. En un estudio con gemelos homocigotos se alcanza una concordancia del 75% y del 30% en heterocigotos. Existe historia positiva de atopia en el 70% de los casos.

La herencia es poligénica. Si ambos padres padecen DA hay un riesgo de padecerlo el hijo del 70%. Pero si solo lo tiene un progenitor o el "órgano de choque" de los padres es diferente (ejemplo asma, rinitis) el riesgo se reduce al 30%.

Alteraciones inmunológicas:

El factor genético condiciona las siguientes alteraciones principales:

- 1- Aumento de la IgE total (entre el 80 y el 85% de los casos).
- 2- Aumento de las IgE específicas a neumo o trofo (alimento) alérgenos.
- 3- Las células de Langherans de la epidermis (presentadoras de antígeno, con función equivalente a los macrófagos de otros órganos) tienen disminuida su capacidad lo que provoca un trastorno de la síntesis de Ig.E (en exceso).
- 4- En el 80% de los pacientes hay eosinofilia en sangre periférica.
- 5- Los linfocitos T maduros (L-T) están disminuidos especialmente los T - supresores y los "natural killer", lo que condiciona un aumento de las infecciones cutáneas (herpes, moluscum contagiosum, micosis etc.).
- 6- Las citoquinas presentan las siguientes alteraciones en la DA:
 - Aumento de la interleucina 4 (Il-4)
 - Disminución del interferón gamma.
 - Lo que provoca a su vez aumento de producción por parte de los linfocitos B de Ig.E.
 - Hay disminución de las interleucinas (Il-1 y Il-2)

En resumen hay alteraciones de la inmunidad celular y humoral pero no se conoce el nexo común.

CLÍNICA

La DA es "una enfermedad cutánea de carácter inflamatorio, (eczema), intensamente pruriginosa con patrón clínico de distribución de lesiones típico, de aparición precoz (infancia), curso crónico y recidivante e influida por factores genéticos y ambientales".

Las **manifestaciones clínicas mayores** son la base del diagnóstico y no existen pruebas de laboratorio o histológicas específicas (la "espongiosis" es común a todos los eczemas). Clínicamente la **piel está seca, sensible o irritable y con un umbral disminuido para el prurito**, con tendencia a la infección. Existe una pérdida de la función barrera de la piel por diversos motivos

como la alteración de los lípidos cutáneos, anomalías de la sudoración y de la pérdida trans-epidérmica de agua.

Se concretan en:

1.- **Prurito**

2.- Es clásica la división en tres épocas de la vida, con una **distribución variable de las lesiones:**

1) **Fase del lactante:** del 2º al 5º mes en que se inicia hasta los 2 años. Las lesiones en forma de placas eritematosa y edematosas se localizan preferentemente en el mentón (respetando el triángulo naso-labial y periorbitario). Con menor frecuencia aparecen en la cara anterior del tronco. El prurito y las frecuentes sobreinfecciones son típicos.

2) **Fase pediátrica de los 2 años a la pubertad.** La localización más frecuente es en los pliegues de flexión (codos, rodillas), áreas retroauriculares, periorbitarias y peribucal. Las lesiones son más secas y papulosas.

3) **Fase del adulto.** Son típicas placas de liquen simple, crónico o neurodermitis en nuca y caras laterales del cuello, dorso de pies y muñecas.

3.- **Dermatitis crónica y recidivante**

4.- **Historia familiar o personal de atopia.**

Las manifestaciones secundarias (menores) de la DA:

Son muy variadas, y pueden formar parte del cuadro completo de la DA o bien aparecer como única manifestación, destacando: *pitiriasis alba*, *acrovesiculosis*, *dermatitis plantar juvenil*, *prurigo*, *queilitis*, *eczema areolar*, *eczema numular*, *xerois*, *línea de pliegue de "Dennie - Morgan"*, etc.

También aparece una mayor susceptibilidad a las infecciones.

Factores externos moduladores de los síntomas:

- La sudoración aumenta el prurito.
- El clima templado (en especial primavera y otoño) aumenta los síntomas.
- A nivel de las glándulas sebáceas se detecta disminución de la secreción por aumento de la lipólisis, debido a la flora bacteriana.
- Los lípidos epidérmicos protectores de la piel (con "función barrera") están alterados, en especial las cerámidas y acetil - cerámidas.
- Factores psicológicos: Parece que en líneas generales son pacientes con inseguridad, agresividad, frustración e inteligencia superior a la media. En situaciones de estrés, ansiedad o rechazo puede aumentar los síntomas dérmicos.

Complicaciones:

Hay un aumento de la incidencia y gravedad de las infecciones dérmicas:

- Infecciones bacterianas: el agente suele ser el *staphylococcus aureus*, que aparece en más del 90% de las lesiones de DA y contribuye a mantener la inflamación crónica.
- Infecciones víricas: suelen estar en relación con el papiloma humano simple 1 o 2, varicela, herpes zoster etc.
- Infecciones fúngicas en especial por *trichophyton*.

Otras complicaciones son mayor tendencia a urticaria, migraña , alergia a alimentos, rinitis (en un 30%, asma bronquial), etc.

TRATAMIENTO

Es una patología crónica, que cursa en brotes recurrentes. Si bien no tiene cura disponemos de recursos para aliviar los síntomas. Podemos dividir el tratamiento en los siguiente apartados:

1.- Preventivo: Evitar los irritantes conocidos:

Baño: Evitar el exceso de baños y duchas y usar jabones especiales (*atopic, seba-med, jabones de avena etc.*)

Ropa: Evitar fibras acrílicas y lana en contacto con la piel.

Irritantes inespecíficos: Evitar el contacto con detergentes, disolventes, barnices etc.

El stress emocional puede desencadenar un brote o agravar el cuadro clínico.

Infecciones: Deben ser tratadas con antibióticos adecuados de forma precoz.

Alergenos: Aproximadamente en un 20% se detectan por técnicas alergológicas sensibilización a alimento o a neumoalergenos. Aunque no siempre son los responsables de la dermatitis es necesario realizar pruebas de eliminación y provocación.

En el caso de neumoalergenos se ha demostrado que pueden provocar patología dérmica, siendo necesario medidas ambientales de "lucha" o protección frente a polvo doméstico, ácaros, caspa y epitelios de animales etc.

2.-Hidratación de la piel: (es básico en el tratamiento). Utilizar generosamente en niños emulsiones o cremas hidratantes (*atopic, seba-med, eucerin etc.*) En adultos por la posible liquenificación se añaden emolientes tipo urea a las cremas habituales, o ácido salicílico y preparados de ácido láctico.

3.-Corticoesteroides locales: Necesarios en la fase aguda con preferencia los de monos efectos secundarios y de potencia suave. Con un número limitado de días. Especial cuidado en áreas de piel fina (cara, cuello e ingles). Se aconseja la hidrocortisona y los modernos "corticoides suaves".

4.-Antibióticos: Son necesarios en sobreinfecciones y deben tener actividad anti-estafilocócica: por vía oral valorar *cloxacilina* y *cefalexina*. Por vía parenteral (en casos graves) *vancomicina*. A nivel local se aconseja *muciporina*.

5.-Tratamiento sistémico:

- Reducir el prurito: De elección los modernos antihistamínicos anti H-1 por sus menores efectos secundarios. Se pueden utilizar también preparados de *hidroxicina* por la noche por su efecto sedantes. En un grupo reducido de adultos si no se controla el prurito con anti-H-1, puede ser de utilidad la *doxepina* (antidepresivo tricíclico) por el mayor poder antihistamínico de estas sustancias.

- Fototerapia: En ocasiones es útil el tratamiento con luz ultravioleta (UVA - UVB), restringido para adultos.

Actualmente se está introduciendo el tratamiento tópico con inmunomoduladores como el *tracrolimus* (Protopic®) con muy buenos resultados en la DA.

CONCLUSIONES

La dermatitis atópica es una enfermedad crónica con manifestaciones y consecuencias físicas, psicológicas y sociales. Demanda atención prolongada y el cumplimiento riguroso de las medidas terapéuticas. La buena comunicación con el médico de familia y especialistas (dermatólogo, alergólogo y en ocasiones psicólogo), junto con la educación del paciente son componentes básicos para que el plan terapéutico tenga éxito.

REFERENCIAS

Bruijnzeel-Koomen C., Ortolani C., Aas K. et al. Adverse reactions to food: position paper. *Allergy* 1995; 50:623-35.

Sigurs N., Hattevig G., Kjellman B. Maternal avoidance of eggs, cow's milk, and fish during lactation: effect on allergic manifestation, skin-prick tests, and specific IgE antibodies in children at age 4 years. *Pediatrics*, 1992; 89: 735-39.

Comite de reacciones adversas alimentos de la SEAIC. Metodología diagnóstica en la alergia alimentos. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin*, 1999; 14:50-62.

Sampson H.A. Food allergy and Allergic and Immunologic Skin Disorders. In "Primer on allergic and immunologic diseases-Fourth edition". JAMA, 1997; 278(22): 1888-94.

Hanifin JM., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Derm Venerol, 1980; 92: 44-47.

Mygind N., Dahl R., Pedersen S., Thestrup-Pedersen K. Gastrontestinal reactions and food sensitivity, and Skin diseases. In Essential allergy. Second ed. 1996, Blackwell Science Ltd. Oxford.

ANAFILAXIA

Víctor Soriano

Introducción

Riesgos de Anafilaxia

Síntomas y etiología.

Síndromes anafilácticos asociados

Diagnóstico diferencial

Tratamiento

INTRODUCCIÓN

El término **anafilaxia** fue utilizado por primera vez en 1902 por Portier y Richet para describir la reacción inesperadamente adversa, a veces fatal (opuesta a la reacción profiláctica normal) provocada por la segunda inyección de una cantidad mínima de toxina de «anémona de mar» en experimentos con perros. Esta respuesta posteriormente se interpretó como una reacción alérgica o de hipersensibilidad más que como una pérdida del mecanismo antitoxina protector normal. **Por anafilaxia se entiende ahora un síndrome agudo, que pone en peligro la vida del paciente y que es consecuencia de la liberación precipitada de mediadores químicos por parte de mastocitos, basófilos y otras células inflamatorias.**

Las reacciones de hipersensibilidad inmediata a proteínas extrañas fueron descritas por primera vez por los egipcios hace 4000 años, en las que se describían reacciones mortales tras sufrir picaduras de himenópteros. Estas reacciones todavía se cobran, todos los años en USA, al menos 50 vidas. En 1966 los esposos Ishizaka identificaron en humanos una inmunoglobulina responsable de estas reacciones, la IgE (ver capítulo 4).

RIESGO DE ANAFILAXIA

Uno de cada 2700 pacientes hospitalizados experimenta anafilaxia secundaria a un tratamiento farmacológico o a una prueba diagnóstica. Un 0,0015-0,002% de las inyecciones de penicilina administradas por vía parenteral provocan la muerte del paciente (una muerte por 50.000-75.000 inyecciones de penicilina).

Sin embargo, sólo se han documentado seis muertes por penicilina oral, lo que significa que la administración oral de una medicación o agente diagnóstico supone un riesgo mucho menor que la administración parenteral. Las reacciones anafilácticas a antibióticos betalactámicos (penicilinas y cefalosporinas) son responsables de 400 a 800 muertes al año en Estados Unidos. Los casos de reacciones alérgicas sistémicas a picaduras de himenópteros oscilan entre 0,4 y 4 % en diferentes poblaciones estudiadas; cada año se registran más de 40 muertes por anafilaxia como consecuencia de dichas picaduras. Las reacciones graves a medios de contraste radiológicos convencionales tienen lugar en 1 de cada 1000 de dichos procedimientos. Los medios de contraste de baja osmolaridad, no iónicos más nuevos raramente causan una reacción anafilactoide o pseudo-alérgica (misma reacción pero sin IgE específica conocida).

SÍNTOMAS Y ETIOLOGÍA DE LA ANAFILAXIA

Los signos y síntomas de la anafilaxia comprenden desde prurito y/o urticaria generalizados hasta asma grave y/o *shock* hipovolémico. Aunque la mayoría de las reacciones anafilácticas comienza a los 30 minutos de la exposición al agente causal, la reacción puede empezar entre una y dos horas después de la exposición. Algunas personas experimentan una segunda reacción de fase tardía o presentan episodios recidivantes de anafilaxia. Son raros los casos de anafilaxia persistente o prolongada. La gravedad de la reacción y el tiempo entre la exposición al agente causal y el inicio de

la reacción dependen de la forma de exposición al agente, de la cantidad a la que se ha expuesto el sujeto, de su estado de salud, del grado de sensibilidad inmunológica o de otra índole y de las cantidades de mediadores de mastocitos y basófilos liberadas. La mayoría de personas que experimentan anafilaxia no tiene una predisposición genética y, por lo general, el primer episodio se produce sin un aviso previo. No obstante, más de un 50 % de los pacientes con anafilaxia idiopática y de esfuerzo son atópicos, mientras que las reacciones anafilactoides graves a un medio de contraste suelen afectar a sujetos alérgicos.

La anafilaxia inmunológicamente inducida requiere la sensibilización previa del paciente. Dado que el desarrollo de sensibilidad tras la exposición a un alérgeno como el veneno de himenópteros o la penicilina no se asocia a otros signos o síntomas manifiestos, puede que el paciente y el médico ignoren la existencia de tal sensibilidad. Así, por ejemplo, muchos pacientes corren el riesgo de sufrir una reacción alérgica a la penicilina o a un derivado, incluso aunque hayan sido tratados con dichos fármacos previamente sin experimentar reacción adversa alguna. La prevalencia de reacciones positivas en pruebas cutáneas a alérgenos de penicilina oscila entre un 3 y un 10 % en sujetos sin antecedentes de alergia a la penicilina. Aproximadamente un 2 % de todos los pacientes que no han sufrido una reacción previa a la penicilina, experimenta una reacción alérgica mediada por IgE tras una nueva administración. Por otra parte, cerca de un 1 % de los pacientes en los que se utiliza por primera vez un medio de contraste convencional sufre una reacción anafilactoide y los índices de repetición de la reacción oscilan de un 10 a un 30 %. Aunque el índice de recidiva de anafilaxia por penicilina en pacientes alérgicos a este antibiótico, que dan positivo en una prueba cutánea y que recientemente han experimentado una reacción alérgica grave, en teoría debería ser de un 100 %, sin embargo el índice de reacción observado al someter a dichos pacientes a una prueba de provocación alcanza un 60% aproximadamente.

Los signos y síntomas de anafilaxia pueden concentrarse en un solo sistema orgánico o afectar a varios sistemas. Entre las manifestaciones cutáneas se encuentran eritema, enrojecimiento, prurito, urticaria y angioedema; los síntomas gastrointestinales incluyen náuseas, vómitos, dolor cólico y diarrea. En algunos casos los pacientes describen también contracciones uterinas. Entre las manifestaciones clínicas que suponen una amenaza para la vida del paciente destaca distrés respiratorio secundario a obstrucción de las vías respiratorias superiores por angioedema de la lengua, orofaringe, o faringe o por broncospasmo grave. La hipoxemia resultante puede afectar profundamente al sistema cardiovascular, y en algunos casos colapso cardiovascular y *shock* hipovolémico son los signos iniciales y únicos de presentación de la anafilaxia.

Los estudios sobre anafilaxia de esfuerzo, urticaria colinérgica sistémica y urticaria al frío sistémica han proporcionado información adicional sobre los mediadores de mastocitos. En cada uno de estos casos especiales de anafilaxia, la concentración de histamina en plasma era mayor en pacientes sintomáticos. La infusión de histamina en voluntarios normales causa síntomas clínicos parecidos a anafilaxia. La concentración de histamina en estos experimentos, por lo general, se correlaciona con la gravedad y persistencia de cambios cardiopulmonares como los asociados a anafilaxia. Las concentraciones superiores a 2 ng/ml provocan enrojecimiento, cefalea e hipotensión. Estos signos y síntomas pueden bloquearse mediante la preadministración simultánea de antagonistas H1 y H2, mientras que los antagonistas H1 por si solos previenen la taquicardia, el prurito, la rinorrea y el broncospasmo.

Haptenos y alérgenos completos pueden provocar reacciones mediadas por IgE. La penicilina, un hapteno, (antígeno no completo) se une covalentemente a la albúmina del suero humano y enlaza dos moléculas IgE, provocando reacciones que activan los mastocitos. Los alérgenos de mayor peso molecular o «completos», como la insulina, pueden conectar directamente moléculas IgE y causar así la liberación de mediadores. Las anafilatoxinas provocan reacciones mastocitarias al unirse directamente a los receptores de la membrana de los mastocitos. Algunos fármacos, como los opiáceos y los agentes diagnósticos (como, por ejemplo, los medios de contraste), activan directamente los mastocitos. Los opiáceos estimulan los mastocitos cutáneos sin afectar a los mastocitos de los tejidos conectivos gastrointestinales y pulmonares, si bien los mastocitos cutáneos contienen suficiente histamina y mediadores como para causar síntomas sistémicos cuando se estimulan de este modo. No se conocen bien los mecanismos por los cuales compuestos como los fármacos antiinflamatorios no esteroideos provocan anafilaxia. Probablemente, alteren la vía

metabólica del ácido araquidónico y favorezcan así la producción de leucotrienos, lo que se traduce en una respuesta de tipo alérgico.

TABLA I. CAUSAS DE ANAFILAXIA

Mecanismos inmunológicos mediados por gE

- (1) Haptenos**
 - (a) *Antibióticos*
 - Penicilinas y Cefalosporinas
 - Anfotericina
 - Estreptomina, otros
 - (b) *Otros agentes terapéuticos*
 - Óxido de etileno en diálisis
 - Algunos anestésicos generales
- (2) Antígenos completos**
 - (a) *Proteínas humanas o animales*
 - Antivenenos de origen equino
 - Anticuerpos monoclonales de origen murino
 - Globulina suero antilinfocitario, factor VIII
 - Vacunas contaminadas con proteínas de huevo (antigripal, triple vírica y fiebre amarillo)
 - Caspas de animales inhaladas (caballo)
 - Himenópteros
 - Picaduras de insectos, chinches, garrapatas
 - Quistes hidatídicos rotos
 - Líquido seminal
 - (b) *Hormonas*
 - Insulina (bovina, porcino, humana obtenida por ingeniería genética)
 - Sulfato de protamina (componente de la insulina NPH)
 - ACTH - purificado heterólogo, no sintético
 - (c) *Enzimas*
 - Estreptocinasa
 - Quimopapaina
 - (d) *Pruebas cutáneas con alérgenos e inmunoterapia*
 - Polen, moho, ácaros del polvo doméstico
 - alimentos y extractos de veneno
 - (e) *Látex (guantes y aparatos médicos)*
 - (f) *Alimentos (no incluidos los aditivos)*
 - Crustáceos (gambas, langostas)
 - Pescado (bacalao) y parásitos del pescado (Anisakis)
 - Marisco (almejas, ostras)
 - Leche
 - Huevo (posible reacción a las proteínas de huevo de las vacunas)
 - Frutos secos
 - Semilla de algodón
 - Otros (alubias pintas, manzanilla, goma de mascar)

No mediados por IgE

- (1) Medios por anafilotoxinas (C3a, C4a, C5a)**

Plasma y productos de sangre humano sangre incompatible (grupo sanguíneo ABO)

 - Receptor con deficiencia de IgA a quien se dona productos de sangre que contienen IgA (sangre entera) (también podía ser mediado por IgE)
 - Agregados de inmunoglobulina heterólogos
- (2) Mecanismos no inmunológicos**
 - Activación directa de mastocitos
 - (1) Opiáceos
 - (2) Tubocurarina
 - (3) Dextrano (polisacárido)
 - (4) Medios de contraste
 - (5) Polimixina B
 - (6) Agentes quimioterapéuticos
 - Moduladores del metabolismo del ácido araquidónico (Antiinflamatorios no esteroideos)
 - (1) Aspirina
 - (2) Indometocina
 - (3) Ibuprofen
 - (4) Otros
- (3) Mecanismo desconocido**
 - (1) Sulfitos
 - (2) Reacciones no IgE mediadas
 - (3) Anticuerpos antilinfocitarios

Otros síndromes/trastornos anafilácticos

- (1) Anafilaxia de esfuerzo
- (2) Anafilaxia por alimentos, anafilaxia de esfuerzo
- (3) Urticaria a *frigore* sistémica
- (4) Urticaria colinérgica sistémica
- (5) Mastocitosis sistémica
- (6) Anafilaxia por progesterona
- (7) Anafilaxia idiopática

SÍNDROMES ANAFILÁCTICOS ASOCIADOS

Anafilaxia de esfuerzo

Existen más de 500 casos de anafilaxia de esfuerzo documentados. Se desconoce su patogenia, aunque puede que sean responsables las endorfinas y otros neuropéptidos circulantes que causan liberación excesiva de mediadores mastocitarios. Por lo general la reacción anafiláctica suele comenzar con sensación de calor cutáneo y prurito, seguido de eritema y urticaria, y en algunos casos deriva en colapso vascular y obstrucción de las vías respiratorias superiores. La progresión a síntomas más graves a menudo puede evitarse si la persona afectada deja de hacer ejercicio al manifestarse los síntomas leves.

Algunos tipos de anafilaxia de esfuerzo se asocian a cofactores desencadenantes como, por ejemplo, un mecanismo dependiente de mastocitos-IgE que entra en funcionamiento al hacer un esfuerzo sólo después de que el paciente haya tomado alimentos para los cuales tenga anticuerpos. Este paciente debería evitar tomar tales alimentos antes de someterse a un esfuerzo. La anafilaxia postprandial inducida por esfuerzo puede producirse tras ingerir cualquier tipo de alimentos, sin que se haya identificado el mecanismo responsable de esta reacción no mediada por IgE. Durante el proceso digestivo normal se liberan neuropéptidos, como péptido vasointestinal y gastrina y estos mediadores, junto con los neuropéptidos que se liberan al hacer un esfuerzo, pueden causar activación y desgranulación de los mastocitos. Algunos sujetos también experimentan reacciones anafilácticas inducidas por esfuerzo tras tomar determinadas medicaciones, como, por ejemplo, fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Los pacientes en los que se sospechan tales asociaciones deberían evitar someterse a un esfuerzo extenuante durante dos a cuatro horas después de comer o de tomar la medicación y tampoco deberían hacer ejercicio solos. El pre-tratamiento con antihistamínicos no es fiable. Para reacciones graves, el tratamiento de elección es adrenalina autoadministrada (Adreject®). En algunos casos, el calor y la humedad pueden ser cofactores importantes, por lo que es preferible hacer ejercicio cuando el día refresca.

Un 50% de los pacientes con anafilaxia de esfuerzo tiene antecedentes personales o familiares de atopia. Esta predisposición genética puede ser importante en la patogenia de la enfermedad; no obstante, los episodios no se han asociado o correlacionado con sensibilidades a alérgenos conocidos.

Urticaria colinérgica sistémica

La urticaria colinérgica sistémica (inducida por calor) afecta a pocas personas y puede ser provocada por un esfuerzo, el calor (por ejemplo, una ducha caliente, situación estresante) y un estado febril. La lesión típica de la urticaria colinérgica (habón) tiene de dos a cuatro milímetros de diámetro y es más pequeña que las lesiones de 10 a 15 mm o más de tamaño que se suelen asociar a otros tipos de urticaria. El habón colinérgico se acompaña, por lo general, de eritema intenso. Estos habones en ocasiones se fusionan y forman lesiones mayores. Las manifestaciones cutáneas pueden ir seguidas de otros signos y síntomas de anafilaxia como hipotensión, sibilancias y dolor abdominal intenso. El sistema efector termorregulador de la piel que regula la sudoración y la vasodilatación a través del sistema nervioso autónomo colinérgico, disipa el calor del núcleo del cuerpo. Dicha estimulación colinérgica parece ser que estimula los mastocitos cutáneos a través de receptores colinérgicos «hipersensibles» en la membrana de las células y causa urticaria sistémica colinérgica. En un 30-50% de los pacientes con esta enfermedad, una inyección intradérmica de metacolina, 0,01 mg en 0,1 ml de solución salina, provoca urticaria colinérgica en la zona del estímulo. En la mayoría de casos se observan únicamente manifestaciones cutáneas de urticaria colinérgica sin manifestaciones sistémicas. Evitar el calor y mantener una temperatura corporal normal ayuda a prevenir la enfermedad. El tratamiento consiste en Hidroxicina entre 25 mg y 200 mg al día en dosis divididas; dadas las propiedades sedativas de este fármaco, las dosis iniciales son bajas y se aumentan lentamente. Muchos pacientes responden a este tratamiento, a otros antihistamínicos o a combinaciones de antihistamínicos. En ocasiones es necesario administrar adrenalina para controlar los síntomas sistémicos.

Urticaria sistémica (anafilaxia) a frigore

Esta enfermedad es más frecuente en climas fríos, aunque puede afectar a personas sensibles que vivan en climas más cálidos durante el invierno, o al entrar en el agua y esté a una temperatura inferior a su temperatura corporal. Por lo general, se desconoce la causa de la urticaria y anafilaxia inducidas por el frío, aunque se ha observado el efecto de un mecanismo IgE en un 25-50 % de casos documentados, por el cual la urticaria al frío puede transmitirse con el suero del paciente. La transmisión de la IgE se determina inyectando el suero del paciente subcutáneamente a una persona normal y provocando, al cabo de 48 horas, una reacción en la zona de la inyección con hielo durante 5 minutos. Si en la zona de la inyección aparece un habón eritematoso, ello significa que se ha transmitido la IgE sensible al frío. Calentando el suero a 56 grados durante cuatro horas, se altera la IgE (se impide su unión a receptores de mastocitos) y se inhibe esta reacción de transmisión pasiva.

También se ha implicado un mecanismo IgM en ciertas formas de urticaria al frío. La urticaria al frío puede asociarse a crioproteínas, crioaglutininas, crio globulinas y anticuerpos Donath-Landsteiner (asociados a sífilis secundaria). Además de las causas infecciosas, en el diagnóstico diferencial de la etiología de estas proteínas anormales deben considerarse enfermedades vasculares del colágeno y tumores. La mayoría de antihistamínicos, especialmente la ciproheptadina, y los antidepressivos tricíclicos, como la doxepina, suele controlar los signos y síntomas cutáneos de urticaria al frío. Los pacientes que han tenido manifestaciones sistémicas deberían evitar la exposición al frío y disponer de adrenalina para su auto-administración en casos de emergencia.

Anafilaxia inducida por progesterona

En cinco mujeres se ha descrito un síndrome recurrente muy raro, parecido a anafilaxia idiopática exacerbada, causado, al parecer, por cambios cíclicos en los niveles de progesterona. Cuatro de ellas sufrieron ataques durante el embarazo, que se hicieron más raros durante la lactancia y que aumentaron al acabar este período. En tres de las cinco mujeres, la enfermedad remitió con la administración de antagonista de hormona liberadora de hormona luteinizante. En dos de estas tres la remisión fue completa tras una ooforectomía bilateral, mientras que la tercera paciente siguió necesitando tratamiento con antihistamínicos durante las exacerbaciones. En otra paciente con anafilaxia cíclica relacionada con la menstruación, la enfermedad remitió tras una histerectomía abdominal y una ooforectomía bilateral. El tratamiento quirúrgico debería reservarse a pacientes en los que la anafilaxia por progesterona suponga un peligro para sus vidas y que no hayan respondido a un tratamiento antialérgico convencional y/o a un tratamiento hormonal (píldoras anticonceptivas y andrógenos). Se desconoce la causa de este síndrome. Los estudios *in vitro* no han logrado demostrar una relación entre IgE y progesterona o un efecto directo de la progesterona sobre los basófilos en pacientes sintomáticos.

Anafilaxia idiopática

La anafilaxia idiopática se caracteriza por la aparición espontánea de uno o más episodios de urticaria generalizada: angioedema de cara, manos, pies y vías respiratorias superiores; broncospasmo; y cólico y/o hipotensión. En una serie acumulada de 175 pacientes afectados, un 53% era alérgico a alérgenos inhalantes y/o alimentos, tal como demostraba su historia o los resultados de pruebas cutáneas, un 30% tenía fiebre del heno, un 18% asma y un 13% fiebre del heno y asma. Algunos de estos pacientes habían experimentado anteriormente reacciones a la penicilina, sulfamidas o medios de contraste.

El tratamiento de la anafilaxia idiopática depende de su frecuencia y gravedad. Si la enfermedad es recurrente, será necesaria la administración a largo plazo de prednisona a dosis altas, 60-100 mg/día, pero, una vez esté bajo control, la dosificación podrá reducirse a razón de 5 mg al día cada mes. Se recomienda administrar Hidroxicina 25-50 mg tres veces al día, y Salbutamol, 2 mg tres veces al día. Los pacientes que sufren ataques de forma infrecuente pueden auto-administrarse adrenalina y tomar antihistamínicos cuando los necesiten. No se ha informado de muertes por anafilaxia idiopática y es posible la remisión espontánea o la remisión tras un tratamiento.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el diagnóstico diferencial deben tenerse en cuenta otras enfermedades además de las que causan anafilaxia, dado que los signos y síntomas asociados a este síndrome no son únicos. El **síncope vasovagal o desmayo** suele ser secundario a estímulos dolorosos o estresantes como cirugía dentaria, venopuntura o visión de la sangre. Las manifestaciones clínicas típicas del síncope vasovagal son palidez, diaforesis, bradicardia, hipotensión y la progresión de una sensación de mareo (aturdimiento) a la pérdida de conciencia. Con la administración de sulfato de atropina, 0,3-1 mg por vía intramuscular o intravenosa, suele evitarse o corregirse la reacción vasovagal. Los pacientes con **síndrome carcinoide**, por lo general, presentan enrojecimiento facial, retortijones abdominales, diarrea, y/o broncospasmo; este síndrome está causado por tumores de crecimiento lento localizados en los bronquios, estómago, páncreas e intestinos que periódicamente liberan serotonina, bradicinina e histamina. Los pacientes afectados registran una elevada concentración de ácido 5-hidroxiindolacético en orina de 24 horas.

El **feocromocitoma**, un tumor de la glándula suprarrenal que secreta catecolaminas, causa paroxismos de cefalea, sudoración, palpitaciones, ansiedad, temor a una muerte inminente, temblores, náuseas, vómitos y dolores abdominales y torácicos. En esta enfermedad, los niveles de concentración de catecolaminas en orina son altos, y su tratamiento consiste en la resección quirúrgica del tumor. Un **síncope**, sin otros signos ni síntomas, puede ser el único signo de anafilaxia, aunque también puede estar causado por arritmias cardíacas, infarto de miocardio, embolia pulmonar, asfixia, hipoglucemia, accidente cerebrovascular y epilepsia.

El **angioedema hereditario** se caracteriza por ataques recurrentes de angioedema (provocados a menudo por un traumatismo local) que suelen afectar a las extremidades, el tracto respiratorio superior y el tracto gastrointestinal. Los ataques son autolimitados, aunque pueden durar de 24 a 72 horas. La obstrucción de las vías respiratorias superiores puede poner en peligro la vida del paciente. En el angioedema hereditario, una enfermedad autosómica dominante con penetración incompleta, la causa es una **deficiencia de esterasa inhibidora de la fracción C1 del complemento (C1 INH)**, lo que provoca la activación sin resistencia del primer componente del complemento. La bradicinina se genera en ausencia de C1 INH y causa el edema característico del angioedema hereditario. Se han descrito dos formas de esta enfermedad: la más habitual es la causada por una concentración baja o incluso por la ausencia de C1 INH; sin embargo, en un 10-15% de los pacientes afectados, la concentración de C1 INH es normal, pero la C1 INH es no funcional. En ambas formas, la activación sin resistencia de C1 reduce los niveles de C1, C4 y C2, niveles que descienden durante los ataques. La concentración de C1q y C3 sigue siendo normal. El angioedema hereditario se trata profilácticamente con los andrógenos, stanozolol, 0,5-2,0 mg diarios, o danazol, 50-600 mg diarios, que estimulan la codificación genética de la síntesis hepática de C1 INH. Algunos pacientes toleran un tratamiento a días alternos y algunos pueden abandonar gradualmente un tratamiento de mantenimiento. Los pacientes con ataques infrecuentes o sin edema laríngeo puede que no necesiten tratamiento.

Existe una **forma adquirida de angioedema y deficiencia de C1 INH** que se asocia al linfoma (en particular, el linfoma de células B) y en algunos casos a tumores sólidos y enfermedades del tejido conectivo (principalmente lupus sistémico eritematoso). Esta forma adquirida recuerda al angioedema hereditario, pero los niveles de C4 y C1q son bajos o nulos; la síntesis de C1 INH es normal o mayor, si bien el catabolismo o consumo de C1 INH y C1q es también mayor. Aunque el tratamiento de la causa de la enfermedad suele ser curativo, los pacientes afectados también responden al tratamiento con andrógenos. Se ha documentado otra forma de deficiencia de C1 INH adquirida asociada a la presencia de autoanticuerpos IgG₁ a C1 INH. Este anticuerpo bloquea la función de la C1 INH y provoca una activación incontrolada de C1 como ocurre en otras formas de deficiencia de C1 INH. Para intentar reducir el nivel de anticuerpos pueden administrarse corticosteroides.

Aproximadamente uno de cada 1.000 pacientes que toman **inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA)** para el tratamiento de la hipertensión o de la insuficiencia cardíaca congestiva describe angioedema en la cara, la lengua o en otros órganos. Estos fármacos

inhiben también la cinasa II, una enzima que reduce el nivel de bradicinina. La bradicinina, un potente mediador vasoactivo, parece ser que se acumula y causa angioedema localizado en pacientes susceptibles.

Los pacientes con una **variante de angioedema episódico asociado a eosinofilia** de sangre periférica presentan un cuadro de fiebre, angioedema grave, urticaria y aumento de peso durante el ataque. Los ataques responden a la administración de corticosteroides, pero tienden a ser cíclicos. Esta enfermedad se diferencia del síndrome hipereosinófilico fundamentalmente por el hecho de que no afecta a ningún órgano interno mayor.

Los **ataques de pánico y el síndrome de disfunción de las cuerdas vocales** pueden confundirse con un edema laríngeo. Para establecer el diagnóstico de estas enfermedades son suficientes la historia y la exploración física; no obstante, es necesario realizar una rinolaringoscopia fibróptica para identificar la deformidad «en rendija» de las cuerdas vocales que se juntan involuntariamente durante un episodio. De existir tal deformidad, las cuerdas vocales auténticas estarán completamente abducidas, la glotis se habrá estrechado y tendrá el aspecto de un pequeño orificio o rendija posterior en forma de diamante. Las cuerdas falsas a menudo se agrupan y oscurecen los ventrículos laríngeos. Estas anomalías se observan durante la inspiración y la espiración. Una disfunción de las cuerdas vocales puede confundirse con edema laríngeo o asma, aunque la obstrucción extratorácica se demuestra con las curvas flujo-volumen.

TRATAMIENTO

Las tres reglas fundamentales para el tratamiento de la anafilaxia son: detección precoz; tratamiento inmediato, sobre todo con **adrenalina** (una dosis excesiva puede causar taquicardia, arritmias cardíacas, isquemia miocárdica e infarto e hipopotasemia); y una estrecha observación con mantenimiento de una tensión arterial y oxigenación adecuadas.

Medidas generales

Colocar al paciente en posición de Trendelenburg. Establecer y mantener las vías respiratorias (posición de cabeza correcta, vía respiratoria oral, intubación endotraqueal o traqueostomía). Administrar oxígeno mediante cánula nasal, según sea necesario. Colocar un torniquete venoso por encima de la zona de reacción (picadura de insecto o inyección) para disminuir la absorción sistémica del antígeno. Iniciar la vía intravenosa con solución salina normal. Si el paciente está hipotenso, infundir rápidamente expansores de volumen (soluciones que contengan coloide o solución salina). Puede ser necesaria una vía central para determinar la presión venosa central (10-15 cm H₂O) o la presión de enclavamiento capilar (15-18 mmHg). Estas determinaciones servirán de guía para la ulterior reposición de líquido y establecerán la necesidad de administrar un agente inotrópico (especialmente dopamina para tratar el deterioro de la función miocárdica)

Medidas específicas

Administración de **adrenalina** acuosa, 1 :1000, de 0,3 a 0,5 ml, vía subcutánea o intramuscular preferentemente, y si se puede en la zona de inyección del antígeno, que además retrasará su absorción. Dexclorfeniramina (antagonista H₁), 5 mg por vía intravenosa durante 3 minutos (por vía oral, en los casos que no revistan gravedad). La Ranitidina (antagonista H₂), 300 mg, administrada por vía intravenosa durante 5 minutos, si se combina con Dexclorfeniramina puede acabar con un shock refractario bloqueando los receptores H₁ y H₂. En los casos que no revistan gravedad, puede administrarse oralmente. La corticoterapia no resulta útil para el tratamiento inicial de la anafilaxia aguda, pero en la práctica durante la reacción inmediata administrar hidrocortisona 200 mg o su equivalente por vía intravenosa (prednisona, 20 mg, en casos leves puede administrarse por vía oral). El objetivo es reducir la probabilidad de que el síndrome anafiláctico se prolongue o recidive. Estas dosis pueden repetirse cada seis horas, si fuera necesario.

Tratamiento del broncospasmo agudo

Nebulización de dosis estándar de beta₂-agonistas (salbutamol 0,5 ml de solución para nebulización en 3 cc de suero fisiológico) según sea necesario para tratar un broncospasmo significativo que no remite con adrenalina subcutánea. La aminofilina en dosis de 5,6 mg/kg, se administraba por vía intravenosa durante 20 minutos en pacientes que no habían sido tratados con teofilina previamente, pero debido a los efectos secundarios no se utiliza actualmente.

Tratamiento de la hipotensión

Mezclar adrenalina acuosa 1:1000, entre 0,1 ml y 0,3 ml, en 10 ml de solución salina normal y administrar por vía intravenosa durante varios minutos. Se puede repetir las dosis cada 15-20 minutos si es necesario hasta un máximo de 2 ml o bien pasar a Dopamina, como agente inotrópico y expansores del plasma, como se indica anteriormente para evitar la vasoconstricción renal que produce la adrenalina.

Betabloqueantes y anafilaxia

En pacientes tratados con bloqueadores betadrenérgicos se han dado casos de anafilaxia prolongada. Los betabloqueantes, como el propranolol, suelen utilizarse para tratar la hipertensión, arritmias, enfermedad cardíaca isquémica, migrañas, temblores y glaucoma. Dichos fármacos bloquean el receptor beta y, de este modo, reducen la respuesta a los betagonistas, causando una paradoja farmacológica. Para superar el «bloqueo» beta son necesarias dosis elevadas de adrenalina. En estas circunstancias, la respuesta clínica farmacológica a la adrenalina puede dar lugar a una respuesta paradójica, la sobrestimulación de los receptores alfa en las membranas de las células de los mastocitos y los músculos lisos. Una respuesta como ésta puede incrementar la desgranulación de los mastocitos y causar broncoconstricción, en lugar de los efectos terapéuticos deseados. Los pacientes tratados con betabloqueantes presentan a veces bradicardia asociada como consecuencia de la acción colinérgica no contrarrestada sobre el miocardio. Por ello, siempre que sea posible, deben evitarse los betabloqueantes en pacientes con riesgo de anafilaxia.

REFERENCIAS

Brochner BS., Lichtenstein LM. Anaphylaxis. *N Eng J Med.*, 1991; 324(25): 1785-90.

Kemp SF., Lockey RF., Wolf BL., Lieberman P. Anaphylaxis: a review of 266 cases. *Arch Intern Med.* 1995; 155:1749-54.

Lieberman Ph. Anaphylaxis and Anaphylactoid Reactions. In *Allergy; Principles and Practice.* Middleton E., Reed CE., Ellis FE., Adkinson NF., Yunginger JW., Busse WW. Eds.. 5th ed. St Louis, Mosby-Year Book Inc. 1998; pag. 1079-92.

Fisher M. Treatment of acute anaphylaxis. *BMJ*, 1995; 311(7007):731-33.

VASCULITIS

Fernando Parra

Introducción.

Patogénia.

Clasificación de los síndromes vasculíticos.

Vasculitis necrotizante sistémica.

Angeitis alérgica granulomatosa o síndrome de Churg Strauss.

Síndrome de poliangeitis de superposición.

Vasculitis por hipersensibilidad.

Granulomatosis de Wegener.

Arteritis de células gigantes

Otros síndromes vasculíticos

Tratamiento de las vasculitis

INTRODUCCION

La vasculitis es un proceso clínico patológico que se caracteriza por inflamación y lesión de los vasos sanguíneos. La luz del vaso suele estar comprometida, lo que se asocia con isquemia de los tejidos irrigados por el vaso afecto. Este proceso puede originar un grupo amplio y heterogéneo de síndromes debido a que se pueden afectar vasos de cualquier tipo, tamaño y localización. La vasculitis y sus consecuencias pueden ser la manifestación principal o única de una enfermedad; de forma alternativa, la vasculitis puede constituir un componente secundario de otra enfermedad primaria. La vasculitis puede afectar a un único órgano, o a varios órganos y sistemas. A pesar de las manifestaciones clínicas heterogéneas de la enfermedad inflamatoria de los vasos sanguíneos, se han descrito múltiples síndromes vasculíticos bien caracterizados (ver clasificación en tabla I.). El tipo de inflamación de los vasos sanguíneos varía desde la necrosis con infiltrado predominante polimorfonuclear neutrófilo, a cambios granulomatosos de la pared de los vasos y del tejido perivascular. Las lesiones pueden manifestarse en idéntica o diferente fase evolutiva, pudiendo afectarse los vasos de forma segmentaria o completa.

PATOGENIA

Generalmente, se supone que la mayor parte de los síndromes vasculíticos, están mediados por mecanismos inmunopatológicos, aunque los datos que se poseen son en su mayor parte de tipo indirecto. Se acepta en general que el mecanismo primario en la patogénesis de los síndromes vasculíticos es el depósito de inmunocomplejos (reacción de hipersensibilidad tipo III de la clasificación de Gell y Coombs, ver capítulo 4) en la pared de los vasos sanguíneos, aunque todavía no se ha establecido claramente su papel causal. El antígeno contenido en el inmunocomplejo (Ic) solo se ha identificado de forma infrecuente en los síndromes vasculíticos. A este respecto, el antígeno de superficie de la hepatitis B se ha identificado en los Ic de la poliarteritis nodosa, así como ciertas inmunoglobulinas séricas alteradas se han detectado en la artritis reumatoide y en la crioglobulinemia mixta esencial, o antígenos nucleares y citoplásmicos en las enfermedades del tejido conectivo. Los anticuerpos más frecuentemente implicados son de las clases Ig G e Ig M, aunque el depósito de Ic que contienen Ig A es característico de la púrpura de Schönlein Henoch.

Los mecanismos de lesión tisular en la vasculitis mediada por Ic son similares a los descritos en la enfermedad del suero. En este modelo, los complejos antígeno-anticuerpo de tamaño intermedio (coeficiente de sedimentación de 19S) formados en ligero exceso de antígeno, tienden a depositarse en la pared de los vasos cuya permeabilidad se ha incrementado debido a la acción de aminas vasoactivas liberadas a partir de las plaquetas o a partir de basófilos por mecanismos Ig E

dependientes. El depósito de los I_c produce la activación del sistema del complemento, generando factores quimiotácticos para los polimorfonucleares neutrófilos como el C5a. Los neutrófilos infiltran la pared vascular y liberan enzimas lisosomiales como la elastasa y la colagenasa que produce necrosis de la pared vascular. A medida que el proceso evoluciona hacia la fase subaguda o crónica, la pared del vaso se infiltra por células mononucleares.

Existen otros mecanismos inmunopatológicos que pueden estar implicados en la lesión de los vasos, como son los mecanismos de hipersensibilidad retardada, citotoxicidad celular directa y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos dirigidos contra los vasos sanguíneos. En las vasculitis granulomatosas, la formación de granulomas parece que obedece a una participación de la clásica reacción tipo IV de Gell y Coombs, en donde los linfocitos sensibilizados reaccionan con el antígeno liberando mediadores que provocan un acumulo de macrófagos activados, que a su vez liberan enzimas que producen daño tisular. La reacción granulomatosa se produce cuando los monocitos se transforman en macrófagos activados y estos en células epiteloides y multinucleadas gigantes. No obstante, los I_c por sí mismos pueden inducir respuestas granulomatosas, mediante la activación directa de los macrófagos por su interacción con los receptores Fc presentes en el macrófago.

Finalmente, se han descrito anticuerpos contra los componentes del citoplasma de los neutrófilos (ANCA) en algunos síndromes vasculíticos como la granulomatosis de Wegener, cuyo significado patogénico se desconoce en el momento actual.

Tabla I. CLASIFICACION DE LOS SINDROMES VASCULITICOS:

- **Vasculitis necrotizante sistémica:**
 - **Panarteritis nodosa clásica**
 - **Angeitis alérgica granulomatosa o enfermedad de Churg Strauss**
 - **Síndrome de la poliangitis de superposición**
 - **Vasculitis por Hipersensibilidad o Leucocitoclásticas:**
 - **Con estímulo exógeno demostrado o sospechado:**
 - **Púrpura de Schönlein Henoch**
 - **Reacciones similares a la Enfermedad del suero**
 - **Otras vasculitis inducidas por fármacos**
 - **Vasculitis asociadas a enfermedades infecciosas**
 - **Antígenos endógenos probablemente implicados:**
 - **Vasculitis asociada a la crioglobulinemia mixta esencial.**
 - **Vasculitis asociadas a otras enfermedades primarias, incluyendo enfermedades del colágeno, autoinmunes, y neoplasias**
 - **Granulomatosis de Wegener**
 - **Arteritis de células gigantes:**
 - **Arteritis de la temporal**
 - **Arteritis de Takayasu**
 - **Otros síndromes vasculíticos:**
 - **Enfermedad de Behcet**
 - **Enfermedad de Kawasaki**
 - **Tromboangeitis obliterante o enfermedad de Buerger**
 - **Angeitis aislada del SNC**
 - **Otras vasculitis**
-

VASCULITIS NECROTIZANTE SISTEMICA

1. PANARTERITIS NODOSA CLASICA (PAN):

La PAN es una vasculitis necrotizante multisistémica que afecta a arterias musculares de pequeño y mediano calibre, en la que es característica la afectación renal y de arterias viscerales. La PAN clásica no afecta a las arterias pulmonares, aunque si se pueden alterar los vasos bronquiales. A diferencia de la enfermedad de Churg-Strauss, no forman parte del síndrome clásico los granulomas, la eosinofilia importante ni la diátesis alérgica. Las lesiones son segmentarias y suelen afectar a las áreas de bifurcación produciendo la formación de microaneurismas que son característicos de la enfermedad. Se afectan múltiples órganos y sistemas, siendo muy frecuente la afectación vascular y renal que cursa clínicamente con hipertensión arterial, así como alteraciones gastrointestinales, cardíacas, cutáneas, articulares y del sistema nervioso; siendo muy poco frecuente la afectación pulmonar. La presencia de antigenemia por virus de la hepatitis B en aproximadamente el 30% de los casos, junto con la detección de inmunocomplejos circulantes formados por antígeno de la hepatitis B e inmunoglobulinas, así como la demostración mediante inmunofluorescencia de la presencia de antígeno de la hepatitis B, Ig M y complemento en la pared de los vasos sanguíneos, sugieren que los fenómenos inmunológicos desempeñan un papel importante en la patogenia de esta enfermedad.

2. ANGEITIS ALERGICA GRANULOMATOSA O SINDROME DE CHURG STRAUSS:

Es una vasculitis granulomatosa de múltiples órganos y sistemas. Tiene muchas similitudes con la PAN clásica, sin embargo existen una serie de características que distinguen a este síndrome como entidad propia:

- Existe una afectación pulmonar en prácticamente todos los casos
- Presencia de lesiones granulomatosas vasculares y extravasculares
- Cursa con eosinofilia periférica e infiltrados eosinófilos pulmonares
- El asma bronquial como manifestación clínica es muy frecuente
- Aunque puede cursar con glomerulonefritis, esta no es frecuente y usualmente no evoluciona a insuficiencia renal terminal.

La participación pulmonar, a menudo se manifiesta como infiltrados radiológicos pulmonares que pueden ser transitorios y con una morfología difusa, parcheada o nodular, y que pueden cursar con un derrame pleural asociado. La afectación pulmonar puede ser radiológicamente similar a la granulomatosis de Wegener, sin embargo los infiltrados excepcionalmente evolucionan a la cavitación. La mayoría de los pacientes tienen antecedentes de asma bronquial y de atopia. No existe correlación entre la severidad del asma bronquial y la actividad de la vasculitis. En algunos pacientes el asma bronquial debuta junto con la vasculitis, sin embargo en otros el asma precede temporalmente a la aparición de la vasculitis. Los tres hechos anatomopatológicos que caracterizan esta entidad son: la presencia de vasculitis necrotizante, la infiltración tisular por eosinófilos y los granulomas extravasculares; sin embargo, es difícil que estos tres hallazgos coincidan temporalmente en un mismo enfermo.

Además del pulmón, la vasculitis de Churg-Strauss puede afectar otros órganos como la vía aérea superior, el aparato cardio-circulatorio, el riñón, la piel, el aparato digestivo, las articulaciones y el sistema nervioso central y periférico.

3. SINDROME DE POLIANGITIS DE SUPERPOSICION:

Comprende a un grupo de vasculitis sistémicas que presentan características clinicopatológicas que no se ajustan claramente a ninguno de los síndromes vasculíticos caracterizados, aunque tienen puntos en común con la PAN clásica, enfermedad de Churg Strauss, la granulomatosis de Wegener, la arteritis de Takayasu y el grupo de las vasculitis por hipersensibilidad. Esta entidad encuadrada en el grupo de las vasculitis necrotizantes sistémicas, ha sido considerada como un grupo aparte con objeto de evitar confusiones al intentar clasificar estos síndromes de

superposición dentro los síndromes vasculíticos clásicos. Este subgrupo tiene la misma potencialidad de disfunción orgánica irreversible que tienen las demás vasculitis necrotizantes sistémicas.

VASCULITIS POR HIPERSENSIBILIDAD:

La vasculitis por hipersensibilidad comprende un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por una vasculitis de los vasos de pequeño diámetro. Existe la convicción clínica y experimental de que la formación de inmunocomplejos es fundamental en la patogenia de este tipo de vasculitis. Las vasculitis por hipersensibilidad frecuentemente ocurren después de infecciones estreptocócicas de las vías aéreas superiores o tras la administración de ciertos medicamentos. En la mayoría de los casos el afectación cutánea domina el cuadro clínico, aunque cualquier sistema orgánico puede afectarse. La típica lesión cutánea es la "púrpura palpable", pero las lesiones pueden ser papulares, urticariales, nodulares, vesiculares, bullosas o ulceradas. Los hallazgos histopatológicos típicos, son la presencia de una vasculitis leucocitoclástica de las vénulas postcapilares con infiltrado de la pared vascular por leucocitos, la presencia de detritus nuclear (polvo nuclear) y necrosis fibrinoide. Otros hallazgos clínicos de las vasculitis por hipersensibilidad incluyen la afectación renal, articular, gastrointestinal, pulmonar y neurológica.

I. PURPURA DE SCHÖNLEIN-HENOCH (SH):

Es un síndrome con características distintivas dentro del grupo de las vasculitis por hipersensibilidad. Afecta fundamentalmente a niños. Se caracteriza por la presencia de una púrpura palpable localizada con mayor frecuencia en nalgas y miembros inferiores, artralgias, síntomas gastrointestinales y glomerulonefritis. En la inmunopatogenia de esta enfermedad se han identificado diferentes antígenos, como agentes infecciosos, fármacos, ciertos alimentos, picaduras de insectos y vacunaciones. Se piensa que la Ig A tiene un papel importante en la patogénesis de la púrpura de SH, y un hallazgo característico de la enfermedad es el depósito de IgA que contienen IgA en el riñón y en las lesiones vasculares. La enfermedad es habitualmente autolimitada, aunque en los casos severos es necesario el tratamiento con corticosteroides. La plasmaféresis y los agentes citotóxicos se han utilizado en los casos severos progresivos.

2. ENFERMEDAD DEL SUERO:

En la actualidad, las reacciones de hipersensibilidad a fármacos constituyen la causa más frecuente de reacciones similares a la enfermedad del suero. Los síntomas y signos que aparecen con mayor frecuencia son fiebre, malestar general, erupciones cutáneas (morbiliformes o urticariales), artralgias, linfadenopatía y albuminuria. Otras manifestaciones menos frecuentes son artritis, nefritis, neuropatía y vasculitis. El tiempo necesario para la sensibilización primaria frente a un agente desencadenante es de 1 a 3 semanas. No obstante, las manifestaciones clínicas pueden aparecer durante las primeras 12 a 36 horas cuando existen antecedentes de exposición inmunizadora previa. La enfermedad del suero inducida por fármacos suele desaparecer al cabo de varios días tras la interrupción en la administración del agente causal. Los fármacos que con mayor frecuencia se han implicado en reacciones similares a la enfermedad del suero son la penicilina, sulfamidas, tiouracilos, hidantoinas, fenilbutazona, ácido paraaminosalicílico, tiazidas y la estreptomina. Los antisueros heterólogos y los hemoderivados también pueden dar lugar a reacciones tipo "enfermedad del suero".

3. VASCULITIS ASOCIADAS CON OTRAS ENFERMEDADES PRIMARIAS SUBYACENTES:

Algunas enfermedades sistémicas como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide y el síndrome de Sjögren, presentan una vasculitis como manifestación secundaria del proceso patológico primario subyacente. La vasculitis suele afectar a vasos de pequeño calibre con afectación cutánea predominante, aunque ciertos pacientes pueden desarrollar una vasculitis sistémica

necrotizante fulminante. En algunos de estos síndromes vasculíticos se puede observar crioglobulinemia. La crioglobulinemia mixta esencial puede evolucionar como una típica vasculitis de hipersensibilidad localizada en la piel, aunque suele asociarse a glomerulonefritis, artralgias, hepatoesplenomegalia y linfadenopatía. Habitualmente, las crioglobulinas están formadas por factor reumatoide Ig M crioprecipitable dirigido contra Ig G endógena normal. La vasculitis se puede asociar con cierto tipo de tumores, sobre todo neoplasias del sistema linfático y reticuloendotelial. Otras enfermedades como la endocarditis bacteriana subaguda, la infección por virus Epstein Barr, la hepatitis crónica activa, la colitis ulcerosa, las deficiencias congénitas del sistema del complemento, la fibrosis retroperitoneal y la cirrosis biliar primaria, pueden cursar como una vasculitis leucocitoclástica con afectación fundamentalmente cutánea o como una vasculitis sistémica generalizada.

GRANULOMATOSIS DE WEGENER (GW):

La GW es un síndrome vasculítico bien definido caracterizado por hallazgos clínico-patológicos de vasculitis granulomatosa necrotizante del tracto respiratorio superior e inferior, glomerulonefritis y vasculitis de los vasos de pequeño diámetro. Se ha descrito una variante limitada de GW que cursa sin afectación renal. La edad media de presentación son los 40 años. La afectación pulmonar aparece típicamente como infiltrados cavitados múltiples, bilaterales y nodulares que en la biopsia revelan casi de forma invariable la típica vasculitis granulomatosa necrotizante. La afectación endobronquial en la forma activa de la enfermedad, o como resultado de la cicatrización fibrosa, puede producir obstrucción bronquial con atelectasia. Las lesiones de las vías respiratorias superiores, sobre todo de los senos paranasales y nasofaríngeos, muestran típicamente inflamación, necrosis y formación de granulomas, con vasculitis o sin ella. En su forma más precoz, la afectación renal se caracteriza por glomerulonefritis focal y segmentaria que puede evolucionar hacia una glomerulonefritis rápidamente progresiva con formación de semilunas. Además de la tríada clásica de afectación de la vía aérea superior, inferior y del riñón, cualquier otro órgano puede aparecer afectado con vasculitis, granulomas o ambos.

Un elevado porcentaje de enfermos con GW desarrollan anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (c-ANCA) detectados por inmunofluorescencia indirecta, los cuales constituyen un marcador sensible (88%) y específico (95%) de la GW y cuya titulación varía en relación a la actividad de la enfermedad. El diagnóstico de certeza es anatómico-patológico. El parénquima pulmonar, obtenido preferiblemente mediante toracotomía abierta, ofrece el mayor rendimiento diagnóstico debido a que casi de forma invariable presenta una vasculitis granulomatosa. La supervivencia de los pacientes afectados de GW sin tratamiento es muy limitada, sin embargo con el tratamiento combinado con corticosteroides y ciclofosfamida, se han conseguido remisiones completas hasta en un 93% de los casos, con una duración media de la remisión de 4 años.

ARTERITIS DE CELULAS GIGANTES

I. ARTERITIS DE LA TEMPORAL:

Es un cuadro que consiste en la inflamación de arterias de mediano y gran calibre, especialmente de una o más ramas de la arteria carótida y sobre todo a la arteria temporal, aunque puede afectar arterias de diversas localizaciones. Suele afectar a pacientes mayores de 55 años. Es una panarteritis que cursa con infiltrados inflamatorios de células mononucleares en el interior de la pared vascular, con presencia frecuente de células gigantes, proliferación de la íntima y fragmentación de la lámina elástica interna. Los mecanismos inmunopatogénicos y en especial la inmunidad mediada por células parecen estar implicados en esta enfermedad. La enfermedad se caracteriza clínicamente por el complejo clásico de fiebre, anemia, elevación marcada de la VSG y cefaleas en un paciente de edad avanzada, siendo muy frecuente la asociación con la **polimialgia reumática**. La arteria temporal se suele encontrar engrosada y ocasionalmente es pulsátil. El diagnóstico se confirma mediante biopsia de la arteria temporal. Responde bien al tratamiento con corticosteroides.

2. ARTERITIS DE TAKAYASU:

Es un proceso inflamatorio y estenosante que afecta a las arterias de pequeño y gran calibre, con predilección por el cayado aórtico y sus ramas. Suele afectar a mujeres jóvenes. Las arterias que aparecen alteradas con mayor frecuencia en la angiografía son las subclavias, seguidas del cayado aórtico, la aorta ascendente, las carótidas y las femorales. A menudo, se observa cardiomegalia e insuficiencia cardíaca secundaria, hipertensión aórtica o pulmonar y accidentes cerebrovasculares.

OTROS SINDROMES VASCULITICOS

1. ENFERMEDAD DE KAWASAKI:

El síndrome linfomucocutáneo, es un proceso agudo febril y multisistémico que afecta a niños, caracterizado por la presencia de una adenitis cervical no supurativa, y aparición de alteraciones en piel y mucosas como edema, congestión conjuntival, eritema en cavidad bucal, labios y palmas de las manos con descamación de las yemas de los dedos. Aunque suele ser una enfermedad benigna y autolimitada, se asocia con la aparición de aneurismas en arterias coronarias en un 25% de los casos. Otras manifestaciones son pericarditis, miocarditis, isquemia miocárdica y cardiomegalia. Se ha demostrado que la administración de gammaglobulinas junto con ácido acetil salicílico es eficaz para disminuir la incidencia de alteraciones en las arterias coronarias.

2. VASCULITIS AISLADA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:

Es un síndrome muy poco frecuente caracterizado por la aparición de una vasculitis con afectación exclusiva de los vasos del SNC. Suele afectar a las arteriolas y el proceso inflamatorio suele estar compuesto por células mononucleares con o sin formación de granulomas. Se han observado casos asociados a infección por citomegalovirus, sífilis, bacterias piógenas y herpes varicela-zoster, y también a enfermedad de Hodgkin y adicción a anfetaminas. Los pacientes pueden presentar cefaleas intensas, alteraciones mentales y defectos neurológicos focales. No suele cursar con síntomas generales.

3. TROMBOANGIITIS OBLITERANTE O ENFERMEDAD DE BUERGER:

Es un proceso vascular periférico de carácter inflamatorio y oclusivo de etiología desconocida que afecta a arterias y venas. La trombosis de los vasos es probablemente el trastorno primario, de forma que esta enfermedad no es una vasculitis clásica, aunque se incluye dentro de las vasculitis, debido a la intensa respuesta inflamatoria que se produce en el interior del trombo y a la respuesta inflamatoria de los vasa vasorum de la pared arterial.

4. SINDROME DE BEHCET:

Es un trastorno multisistémico que se caracteriza por episodios recidivantes de úlceras bucales y genitales, lesiones oculares y cutáneas. El sustrato anatomopatológico consiste en una venulitis leucocitoclástica, aunque se pueden afectar vasos de cualquier calibre y localización. Se considera una enfermedad autoinmunitaria, ya que la principal lesión patológica consiste en una vasculitis y se han detectado autoanticuerpos circulantes contra la mucosa bucal en aproximadamente la mitad de los enfermos. La gravedad suele ser autolimitada y exceptuando los casos que presentan complicaciones neurológicas, la única complicación importante es la ceguera.

TRATAMIENTO DE LAS VASCULITIS:

El tratamiento de elección de las vasculitis sistémicas severas como la granulomatosis de Wegener, el síndrome de Churg-Strauss y el síndrome de superposición, es el tratamiento

combinado con **corticosteroides y ciclofosfamida**. En las vasculitis que cursan sin afectación de ningún órgano vital, como la mayoría de las vasculitis por hipersensibilidad, el tratamiento de elección son los antiinflamatorios no esteroideos y ciclos cortos de corticosteroides.

Los corticosteroides se han utilizado en prácticamente todos los síndromes vasculíticos debido a sus efectos antiinflamatorios e inmunosupresores. Estos efectos son inmediatos y particularmente importantes en el tratamiento inicial de las vasculitis, debido a que los agentes citotóxicos no inducen una inmunosupresión hasta varias semanas después de iniciar el tratamiento. La prednisona es el corticosteroide de elección debido a que tiene una vida media corta y produce menor supresión del eje hipotálamo-hipofisario. La dosis inicial suele ser de 1 mg/kg/día en una única dosis matutina, reduciendo la dosis progresivamente e intentando alcanzar un régimen de días alternos con la mayor brevedad posible. También se han utilizado bolos intravenosos de metilprednisolona con dosis de hasta 1 gr/día, en el tratamiento inicial de determinadas vasculitis fulminantes.

La ciclofosfamida es un agente alquilante que produce inmunosupresión mediante la inhibición de la función de los linfocitos T y B. Las dosis habituales suelen ser de 2 mg/kg/día. Entre sus múltiples efectos secundarios, destaca la neutropenia y el consiguiente riesgo de infecciones por microorganismos oportunistas. La Azatioprina se ha utilizado como tratamiento de las vasculitis, y aunque no es tan efectiva como la ciclofosfamida en inducir la remisión, si es útil como tratamiento de mantenimiento.

La plasmaféresis aunque se ha utilizado para eliminar los I_c circulantes, siempre se ha utilizado en combinación con otros fármacos.

REFERENCIAS

Fauci AS et al. The spectrum of vasculitis: Clinical, pathologic, immunologic, and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1978; 89: 660.

Leavitt RY, Fauci AS. Wegener's granulomatosis. *Curr Opin Rheumatol* 1991; 3: 8

Gross WL et al. ANCA and associated diseases: Immunodiagnostic and pathogenetic aspects. *Clin Exp Immunol* 1993; 91:1.

Frank MM. & Lawley TJ,. Immune complexes and allergic disease. En *Allergy: Principles and Practice*. Fifth ed. E. Middleton et al. St Louis. Mosby –Year book Inc, 1998; pag. 702-12.

DERMATITIS ALERGICA DE CONTACTO

José Luis Corrales

Introducción: Eczema.

Mecanismos de protección y de agresión de la piel.

Dermatitis irritativa.

Dermatitis alérgica de contacto: Clínica, Etiopatogenia y Diagnóstico.

Alergenos de contacto.

Pruebas epicutáneas.

Diagnóstico diferencial.

Tratamiento.

Fotoalergia. Fototoxia.

INTRODUCCIÓN: ECZEMA

La dermatitis alérgica de contacto (DAC) a la que denominaremos de forma más simple dermatitis de contacto (DC), es equiparable al término “**eczema**” alérgico de contacto” y se incluye en el grupo de eczemas de causa exógena. (Tabla I). Pero el término eczema fue motivo de controversia y hoy día prevalece el término **dermatitis**. En su conjunto los eczemas son una patología frecuente que supone aproximadamente el 20% de las consultas externas de Dermatología.

Tabla I. Clasificación de los eczemas.

<p>EXÓGENOS</p> <ul style="list-style-type: none"> Dermatitis de contacto irritativa. Dermatitis de contacto mixta. Dermatitis alérgica de contacto o eczema alérgico de contacto Dermatitis de contacto fotoalérgica Dermatitis infectiva : por bacterias o sus productos <p>ENDÓGENOS (pero con posible asociación de factores exógenos)</p> <ul style="list-style-type: none"> Dermatitis atópica. Dermatitis seborreica :Factores constitucionales. Eczema numular: Factores constitucionales. Dermatitis exudativa discoide y liquenoide Ponpholix (Dishidrosis). Pitiriasis alba: Modelo superficial origen desconocido. Erupciones eczematosas medicamentosas Eczema de manos y otros.

Hay dos tipos de dermatitis causadas por sustancias que entran en contacto con la piel: las **dermatitis irritativas** (aproximadamente el 70%) y las **dermatitis alérgicas por contacto**.

En 1903 Pirquet establece el concepto de **alergia** y durante un tiempo se pensó en una posible patogenia alérgica de los eczemas. Sin embargo posteriormente esta patogenia se atribuye exclusivamente a las **dermatitis y fotodermatitis alérgicas por contacto**.

MECANISMOS DE DEFENSA DE LA PIEL (Función barrera).

La piel dispone de varios mecanismos que la protegen de las agresiones del exterior. Cuando el equilibrio entre las defensas y los agentes irritantes externos se rompe a favor de estos últimos se produce la dermatitis por contacto, irritativa o alérgica. La protección de la piel se logra por la acción de los siguientes elementos:

1. **Estrato córneo.**
2. **Manto hidro- lipídico: suero, sudor, secreción sebácea.**
3. **Manto ácido : secreción sudorípara. (mantiene la humedad de la capa córnea)**

La capacidad defensiva de la piel permite evitar, casi siempre, la penetración de los irritantes y su neutralización. Es muy variable de un individuo a otro y en las diversas partes de la misma persona. **La principal línea de defensa de la piel se halla en la capa córnea**, compuesta entre otras sustancias de queratina y sustancias que mantienen el agua. La excesiva humedad de la piel, trabajos “húmedos”, aumentan la permeabilidad cutánea (especialmente con la oclusión).

Tabla 2. Agentes cutáneos irritativos: (irritantes primarios)

<p>QUÍMICOS :</p> <ul style="list-style-type: none"> álcalis ácidos aceites disolventes reductores sales metálicas <p>ORGÁNICOS:</p> <ul style="list-style-type: none"> plantas sustancias animales productos hidrocarbonados <p>MECÁNICOS TÉRMICOS (CALOR, FRÍO) RADIACIONES -LUMÍNICOS POLVOS Y GASES</p>

MECANISMOS DE AGRESION CUTANEA

Prácticamente todas las sustancias pueden actuar como irritantes. Algunos agentes pueden actuar a la vez como irritantes y como sensibilizantes (ejemplo el cromo). Las más habituales son el **agua** (si está alterada la capa córnea) que puede disolver paradójicamente las sustancias que mantienen el contenido acuoso de la capa córnea. El **Ca, Mg., y el Fe. de las aguas duras; limpiadores cutáneos; disolventes y; detergentes; álcalis (jabón, sosa, amoníaco, hidróxido de sodio), ácidos, (disuelven las grasas, y pueden desnaturalizar las proteínas), etc.** (Tabla2).

DERMATITIS (O ECZEMA) IRRITATIVA

Este tipo de lesiones se pueden provocar en **cualquier persona** a partir **del primer contacto** (no precisan exposición previa) Se establecen por **acción lesiva directa** sobre las células sin intervención de la inmunidad. El efecto se manifiesta en pocos segundos o en horas.

En muchos casos la acción irritativa prolongada en el tiempo provoca las denominadas **dermatitis irritativas, de desgaste**. Frecuentes en las personas que usan productos de uso doméstico como jabones, detergentes etc., por efecto acumulativo.

Cuando la sustancia irritante es muy tóxica, puede originar un cuadro especial llamado “**dermatitis tóxicas por contacto**”, de rápida aparición y carácter muy agudo.

Clinica : *Polimorfa* y difícil de diferenciar de la D.C. El síntoma más característico es la *quemazón, dolor y/o escozor (no prurito)*. Observaremos *máculas, pápulas, placas eritematosas a veces escamosas, casi exclusivamente localizadas en la zona de contacto*.

La **dermatitis mixta** es a la vez irritativa y alérgica por contacto, que se superponen en un 3% de los casos aproximadamente. Como ejemplo típico de dermatitis mixta podemos considerar el “**eczema del ama de casa**”. La maceración, humedad, detergentes, zumos, desengrasantes y otros muchos actúan en primer lugar, facilitando la sensibilización posterior a alérgenos como cromo, níquel, (detergentes y utensilios), ajo, frutas, especias, colofonia (abrillantadores, betunes), gomas (guantes) y perfumes entre otros.

DERMATITIS (O ECZEMA) ALÉRGICA DE CONTACTO

Concepto.

Es una reacción de la piel, de tipo inflamatorio, (edema) ante noxas externas diversas, **en un sujeto previamente sensibilizado**; es decir que ha sufrido un cambio en su reactividad cutánea frente a esa sustancia. **Interviene la inmunidad celular, o retardada (tipo IV** de la clasificación de Gell y Coombs). Estas noxas actúan generalmente por vía tópica, pero en ocasiones por ingestión (como con las sulfamidas, antihistamínicos y mercurio).

Epidemiología.

La **incidencia** varía del 1 al 3% de las consultas dermatológicas, pero en dermatosis profesionales la DC ocupa el tercer puesto, con un elevado coste socio-económico. Varía en función de la frecuencia de exposición a los alérgenos entre diferentes poblaciones. Así en EE.UU. la hiedra venenosa (*rhus*), es una causa muy frecuente de DC, no en Europa.

La **prevalencia** varía según los estudios dependiendo de múltiples factores: Edad, (menos frecuente en jóvenes y ancianos), sexo (el níquel predomina en las mujeres), profesión, exposición, desarrollo industrial, medicamentos tópicos utilizados etc. En Holanda en un estudio con 6.000 personas observadas durante nueve años encontraron una prevalencia aproximada del 6% de la población. Cifra similar a la publicada por Prytowsky y colaboradores en USA, (con un 5,8% para el níquel, 1,1% para la neomicina etc.).

Factores predisponentes.

A) Dependientes del organismo :

Genéticos: En el hombre no hay ningún antígeno HLA demostrado.

Epidérmicos: Estarían determinados por la integridad de la barrera cutánea. Su alteración, por los mecanismos expuestos en la tabla II, facilitarían la sensibilización y **especialmente por enfermedades previas de la piel como quemaduras, éxtasis venosas o úlceras**. Por el contrario, enfermedades que **alteran la inmunidad celular**, como determinados linfomas o tratamientos (con corticoides y citostáticos), disminuirían la capacidad de sensibilización. Otros importante factores son la **extensión de la superficie expuesta y la duración o repetición del contacto** con el alérgeno sensibilizante de contacto.

B) Dependientes del antígeno:

El peso molecular como el factor más importante. La mayoría de los **antígenos** son compuestos de bajo peso molecular. También influyen **la capacidad de combinarse con**

proteínas de la piel y formar complejos estables; la liposolubilidad; el vehículo y la capacidad de penetración. Los compuestos con gran capacidad de penetración son habitualmente potentes sensibilizantes, como el DNCB (Dinitroclorobenceno).

Histopatología.

Similar al eczema en general, siendo imposible diferenciar las dermatitis irritativas de las alérgicas. Además la maceración y sobreinfección hacen difícil el estudio. Es un proceso dinámico y observamos diversas formas según la fase clínica en que se encuentren. El signo característico del eczema es la **espongiosis** (edema esponjoso entre las células de la epidermis) y la **vesiculación**. Junto a ello se observa dilatación vascular e infiltrado celular con predominio de histiocitos y linfocitos. En las fases crónicas y liquenificadas podemos encontrar **espongiosis, paraqueratosis** e incluso **hiperqueratosis**.

Etiopatogenia.

La sensibilidad al agente de contacto se establece después de un tiempo variable de días a años de contacto de la piel con el agente: es la **fase de inducción**.

El antígeno, en contacto con la piel, se combina con proteínas ("carrier") epidérmicas, formando un antígeno completo (hapteno-"carrier") que es captado por **las células de Langerhans (CLs)**, (Paul Langerhans, 1968) de la epidermis, cuya función inmune se conoce desde 1976. Estas células, con receptores propios de las células inmunes ejercen las funciones del macrófago a nivel de otros órganos, presentando el antígeno a los **linfocitos T (Th-1)**, responsables de la inmunidad celular. Esto provoca su activación y consiguiente secreción de **linfoquinas**. La presentación puede llevarse a cabo "in situ" o en los ganglios linfáticos regionales, a donde llegan por vía linfática. A continuación se produce la expansión clonal de las **células T**, específicas, que migran a la piel a través de los linfáticos eferentes. Las **CLs** extienden la sensibilización a toda la superficie cutánea. En los ganglios quedan , linfocitos sensibilizados (de memoria) que ante una nueva entrada de antígeno inician la cascada de acontecimientos, vía liberación de linfoquinas de forma mucho más rápida: **fase de desencadenamiento** (unos dos días). Intervienen además otras sustancias como el **interferón gama, leucotrienos ,moléculas de adhesión ICAM-1 y 2** etc..

Control de la reacción: La desaparición del Ag. va a atenuar esta reacción bioquímica en cadena. También intervienen en el control de la reacción los linfocitos T supresores.(CD8+).

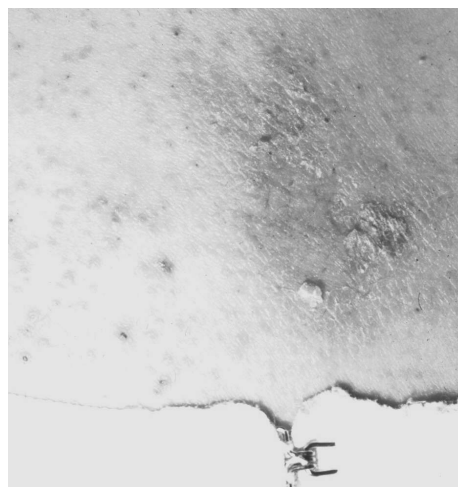


Figura 1. Eczema agudo de contacto por botón de níquel
(Imagen amablemente cedida por Dr. Matarredona)

Clínica.

La morfología (e histología) de las lesiones no las distingue de otras formas de eczema, aunque como rasgos destacables se pueden considerar el **polimorfismo**, dependiente de la localización y del estadio evolutivo y el **prurito**. Dependiendo de la fase evolutiva se habla de **dermatitis agudas**, con predominio de **eritema, vesículas y exudación** y de **dermatitis crónicas**, cuando predomina la **liquenificación**. El **eritema** por lo general está mal delimitado, puede haber **edema** y forma una **placa** en la que enseguida se desarrollan **vesículas** de pequeño tamaño, por lo general puntiformes (pero a veces bullas o ampollas), de aspecto transparente y con contenido seroso, ver figura 1. Muy próximas entre sí se rompen precozmente (**pozos eczemáticos de Davergie**): **fase exudativa del eczema**. La exudación, paulatinamente se deseca, formando *costras adherentes*: fase de **costrificación**. Si se perpetúan, formarán **placas liquenificadas**, es decir *piel engrosada y con marcado pronunciamiento de los surcos y fisuración*, el **eczema crónico**. El **prurito** puede ser muy intenso en los casos agudos y en las fases liquenificadas. Las **mucosas** se afectan con menos frecuencia. La mucosa oral a causa de prótesis (mercurio, bismuto, cromo o níquel) ; o colutorios y dentífricos (hexilresorcinol o timol). A nivel facial y ocular se afectan párpados y conjuntivas por cosméticos y colirios, o el resto de la cara por cremas o pomadas antiherpéticas, ver figura 2.

La ingestión oral de un alérgeno puede desencadenar un cuadro generalizado (reacción anamnésica).



Figura 2. Eczema agudo por pomada antiherpética. (Imagen amablemente cedida por Dr. Matarredona)

Diagnóstico etiológico y topográfico

En ocasiones el diagnóstico no presenta dificultad ya que el propio paciente “trae” la causa de sus lesiones. **La localización inicial puede orientar hacia un alérgeno determinado y constituye habitualmente el factor diagnóstico más importante**. La localización en los campos cutáneos suele ser útil para el diagnóstico como se observa en la **tabla 3**.

En las manos se localizan alrededor de los 2/3 de los eczemas, generalmente de origen profesional (ama de casa, albañiles etc.) y el 90% de los ocupacionales. Esta localización hace pensar en primer lugar en una **DC**, tendiendo a **liquenificarse** por el mayor espesor de la capa córnea. La localización en **párpados** tiende a **edematizarse**. En ocasiones el diagnóstico se complica por la posible manipulación simultánea de varios posible contactantes. Se considerarán los antecedentes de atopia (controvertido), enfermedades dermatológicas, y lógicamente el tipo de trabajo, materiales que utiliza y como hace la limpieza de las manos. Se investigarán aficiones, tratamientos utilizados tópicos o generales, localización y duración de las lesiones. Efecto de las vacaciones, productos empleados en el hogar, sobretodo si es mujer, cosméticos, plantas etc.

Diagnóstico diferencial

Las formas agudas del eczema tanto vesiculoso como ampolloso no suelen plantear problemas de diagnóstico diferencial, sobretodo cuando aparecen en localizaciones características. En la dermatitis irritativa, que en algunos casos es difícil diferenciar de la *dermatitis por contacto* predomina el dolor y escozor sobre el prurito. A nivel de las manos es donde suele plantar más problemas especialmente con los siguiente procesos:

Tabla 3. Diagnóstico diferencia con el eczema alérgico de contacto.

1-Dermatitis irritativas	5-Psoriasis
2-Dermatitis atópica	6-Liquen ruber plano (pulpitis seca)
3-Eczema numular	7-P. infecciosos (sífilis palmo-plantar)
4-Dishidrosis	8-Micosis

Formas no eczematosas

Aunque en menor frecuencia hay manifestaciones de la **DC** de variado tipo como lesiones foliculares, purpúricas, urticariales, eritema exudativo multiforme, liquenoides, granulomas, acrómicas y melanodermias, acneiformes y dishidróticas.

AGENTES ETIOLOGICOS

Se conocen cerca de tres mil, apareciendo cada año nuevas sustancias con capacidad alérgica. En el cuadro siguiente se señalan los mejor conocidos. Predominan los de origen ambiental, sobre el profesional.. En la **tabla 4** se indican las características de los más conocidos.

Tabla 4. Alergenos de contacto habituales

MEDICAMENTOS	VEHICULOS Y CONSERVANTES
Benzocaína	Timerosal
Neomicina	Quaternium
Sulfamidas	Imidazilidin-urea
Cloruro de benzalconio	Formaldehido
Breas de madera	Alcohol de cera (lanolina)
RESINAS	FRAGANCIAS
Epoxi	Bálsamo del Perú
Colofonia	
COLORANTES:	QUIMICA DE LA GOMA
Parafenilendiamina	Mercaptobenzotiazol
Anilina	Carba mix
	Tiuram mix
METALES:	Mercapto mix
Dicromato potásico	Goma negra mix
Cobalto sulfato	

En resumen los alergenos más frecuentes son acelerantes y antioxidantes de la goma, perfumes y cosméticos, esmalte de uñas, algunas plantas, metales, tintes y medicamentos. Entre los cosméticos y perfumes: lanolina, conservantes de cremas, desodorantes (formaldehído), esmalte de uñas, tintes capilares y filtros solares.

PRUEBAS ALÉRGICAS DE CONTACTO O PRUEBAS EPICUTÁNEAS

Se denominan **pruebas epicutáneas, pruebas del parche o patch-test**. Son el método fundamental para confirmar o averiguar la causa de una **DC**. Reproducen de forma experimental la reacción de la piel. Pero solamente confirman el diagnóstico en el contexto de una historia y unas exploraciones compatibles. Aunque hay variantes como la prueba abierta, prueba por escarificación, prueba por abrasión o “strippy-test y pruebas de provocación, nos limitaremos a comentar la prueba epicutánea que es la más empleada.

El **método** es por **oclusión**, aplicando el alérgeno sospechoso a la dilución apropiada sobre la piel por medio de dispositivos como discos de celulosa (CURATEST), cazoletas de aluminio (FINN-CHAMBERS) o ya preparado y listo para uso con vehículo incluido (TRUE-TEST, ver figura 3)..El lugar de aplicación es por lo general **en la espalda** (en caso de solo una o dos tiras **en el brazo**), **durante 48 horas**. Cada parche debe estar numerado y seguir un orden establecido que permita su posterior lectura La espalda estará limpia, normal, sin eritema solar o eczema. No debe tomar corticoides los días precedentes. Las sustancias van en **vehículos** diversos dependiendo de su solubilidad (vaselina, agua, acetona y aceite de oliva etc.).

Baterías standard: En España es habitual la preconizada por la ICDRG (1) de 23 alérgenos, a la concentración establecida internacionalmente, expuesta en la tabla 5.

- (1) ICDRG (Internacional Contact Dermatitis Research Group creado en 1963 por dermatólogos, inmunólogos y químicos para sentar criterios. Con igual finalidad se crearon los grupos europeo y americano y desde 1976 el grupo español (GEIDC).
- (2) Hay **baterías específicas** por oficios o profesiones (peluquería, plásticos, fotografía etc.) y baterías formadas por **mezclas de sustancias** del mismo tipo (gomas, metales y otras muchas: las denominadas baterías “mix”).

Tabla 5. Batería estándar europea

01 Bicromato Potásico 0,5%	13 Mercapto Mezcla 2%
02 Neomicina Sulfato 20%	14 Resina epoxi 1%
03 Thiuram Mezcla 20%	15 Parabenos Mezcla 15%
04 Para-diamine 1%	16 Paraterciario Butyl Fenol Formaldehído resina 1%
05 Cobalto Cloruro 1%	17 Mezcla Perfumes 8%
06 Benzocaína 5%	18 Etilendiamina 1%
07 Formaldehído (en agua) 1%	19 Quaternium 15 1%
08 Colofonia 20%	20 Níquel Sulfato 5%
09 Quinolina Mezcla 6%	21 Kathon CG (en agua) 0,07%
10 Bálsamo del Perú 25%	22 Mercaptobenzotiazol 2%
11 P.P.D. Mezcla 0,6%	23 Primina 0,01%
12 Alcoholes de lana 30%	Vehículo vaselina excepto 7 y 21

Lecturas: Se realizan a las 48 y 72 horas . A veces a las 96 horas o al cabo de semanas como con la neomicina . Se debe esperar media hora como mínimo, una vez destapado, antes de la lectura.

El efecto alérgico se caracteriza por vesículas con o sin eritema o edema y suele ser pruriginoso. Los criterios de valoración se exponen a continuación:

- +/-: dudosa, solo *ligero eritema*.
- +: positiva débil, *eritema*.
- ++: positiva moderada, *eritema, edema y/o vesículas*.
- +++ : positiva fuerte, *eritema, infiltración, vesículas y ampollas*.

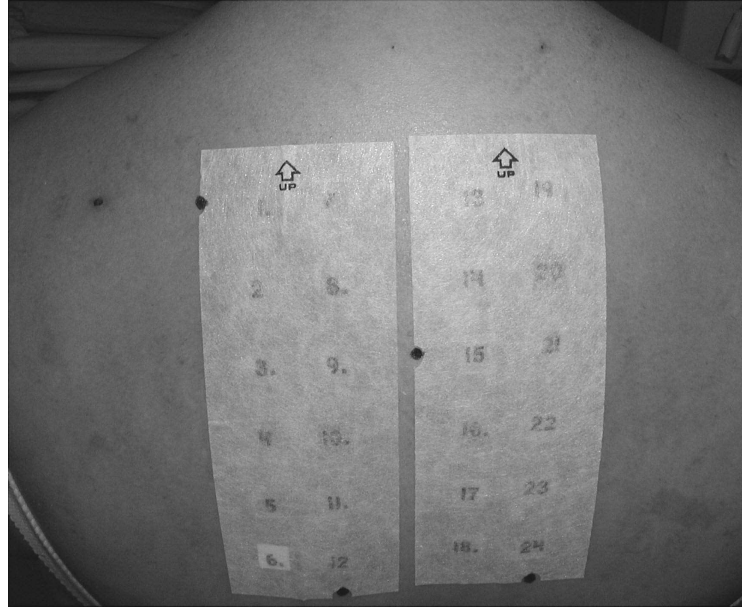


Figura 3. True-test colocado en la espalda.

Falsos positivos: *reacciones irritativas.* Estarán limitadas a la zona testada, con ardor y dolor más que prurito. Algunas reacciones menos intensas son el denominado efecto “jabón” (eritema); el efecto “champú” y el síndrome de la espalda enfadada. Provocados por defectos técnicos: elevada concentración del antígeno; dermatitis en la zona de prueba; eczema en fase aguda, contaminación de otros alérgenos etc.

Falsos negativos: Por causas diversas como baja concentración, vehículo inapropiado, lectura temprana, extractos caducados, fotoalergia, corticoides etc.

Reacciones adversas: Alteraciones en la pigmentación, hiperpigmentaciones o acromias, reacciones anafilácticas, raras (mercurio por ejemplo), fenómeno de Koebner en psoriasis etc.

Sensibilizaciones cruzadas: Son las que se producen por similitud química entre sustancias diferentes, distinguiendo un alérgeno primario, y las sustancias químicamente relacionadas o alérgenos secundarios. Ejemplo típico el grupo “para” (grupo "amino" en posición “para” del anillo benzoico), compuesto por sulfamidas, antidiabéticos orales, anestésicos del grupo benzocaína y novocaína, colorantes como el PPD y las anilinas, aditivos y PAS. En caso de positividad de alguna de ellas se evitarán todas las del grupo.

TRATAMIENTO DE LAS DERMATITIS DE CONTACTO

Preventivo: Mejorar la higiene laboral y las medidas de protección. Sustituir por otros más débiles los contactantes de gran poder sensibilizante. Limpieza de manos preferible con agua y jabón. Empleo de guantes (goma, plástico PVC, algodón, tela y metálicos). Evitar los detergentes fuertes y disolventes, y la neomicina y sulfamidas por vía tópica.

Etiológico: Lógicamente lo fundamental es **evitar** el alérgeno responsable informando al paciente donde se encuentra de forma amplia. Pero en ocasiones resulta imposible por las numerosas fuentes de exposición a que puede verse expuesto (gran ubicuidad del contactante). Evitar alimentos o inhalantes que puedan ejercer alguna influencia negativa.

Sintomático tópico: Fase aguda: (congestión, exudación): Curas húmedas mediante fomentos antisépticos y secantes suaves, (permanganato K., sulfato de cobre y de zinc). En casos generalizados baños con sulfato de zinc (unos 25 gramos en la bañera), o de avena o salvado. Los reductores (brea vegetal de haya, pino etc. o ictiol, nafatalán o derivados del alquitrán de hulla desde la aparición de los corticoides tópicos están en desuso).

Corticoesteroides, de elección.(Tabla 6). De diversa potencia según gravedad con o sin oclusión. Máxima precaución en grandes superficies, lactantes, flexuras, genitales y cara, en los que por su marcada producción de efectos secundarios, especialmente la atrofia cutánea son preferibles los de potencia leve o moderada, y los de reciente aparición o "soft-steroids", por metabolizarse pronto, con menos efectos secundarios especialmente sobre la atrofia cutánea..

En fase **aguda** son preferibles **cremas y espumas**; en fase **subaguda** también, pero son preferibles **ungüentos**. Si hay **hiperqueratosis** asociar **ácido salicílico o urea**.

Tabla 6. Corticoides tópicos

GRAN POTENCIA:	Ejemplos
Fluocinolona acetónido	<i>Synalar forte crema 0,2%</i>
Clobetasol propionato	<i>Clovate crema 0,05%</i>
POTENCIA MODERADA-FUERTE:	
Betametasona valerato	<i>Flubasón pomada 0,25%</i>
Dexosimetasona	<i>Halog crema 0,1%</i>
Halciónido	<i>Synalar aerosol 0,025%</i>
Fluocinolona acetónido	<i>Gelidina gel 0,025%</i>
("soft-steroids": los 4 siguientes)	
Fuorato de mometasona (fluorado)	<i>Elocom crema y ungüento 1mg./g.</i>
Prednicarbato	<i>Peitel crema, pomada y ung. 0,025%</i>
Metilprednisolona aceponato	<i>Adventán crema, pomada y ung. 0,1%</i>
Budesonida (fluorado)	<i>Demotest crema 0,025%</i>
POCA POTENCIA. SEGURIDAD:	
Clobetasona butirato	<i>Emovate crema 0,05%</i>
Hidrocortisona acetato	

Sintomático general: Si es un eczema extenso o rebelde :_Corticoesteroides orales, por cortos períodos (prednisona,60 a 100 mg. en pauta descendente en 10 a 14_días), de preferencia dexametasona. El tratamiento del prurito con **antihistamínicos**, siendo muy útiles los clásicos como la clorfeniramina, ebastina o hidroxicina, con el inconveniente de la sedación y otros efectos secundarios .En estos casos los anti H-1 selectivos más modernos. **Nunca emplearlos tópicamente por el gran riesgo de sensibilizar.**Si hay componente infectivo asociar **antibióticos**, preferibles *gentamicina, clindamicina, eritromicina base y ácido fusídico.*)

FOTOSENSIBILIDAD

Es la respuesta anormal de la piel expuesta a la luz solar o sus equivalentes, por la acción de una serie de sustancias conocidas como **fotosensibilizadoras**. El contacto de la piel con estas sustancias puede ser externo o interno.

Hay dos tipos de reacciones de fotosensibilidad: fototóxicas y fotoalérgicas.

FOTOTOXIA

En estas reacciones no existe un mecanismo inmunológico ni necesitan contacto previo con el agente sensibilizante. Las sustancias que producen este fenómeno, son con frecuencia adquiridos por vía **sistémica** como fármacos o también cosméticos (Ver tabla 7). Una forma especial es la **fitofotodermatitis por plantas**, como chirivía , ambrosía, perejil bovino, eneldo. hinojo, apio etc. capaces de sintetizar sustancias fotosensibilizantes como las **furocumarinas** (que contiene 5-metoxipsoraleno,que con la luz UV origina la lesión). Las colonias y perfumes conteniendo el mismo psoraleno, originan la "**dermatitis de berloque**" junto con la radiación UVA. La **clínica es la de**

una quemadura solar exagerada. Las lesiones suelen limitarse a las zonas expuestas a la luz. Debe haber antecedentes de ingesta de medicamentos.

Tabla 7. Algunas sustancias que producen reacciones fototóxicas y fotoalérgicas

FOTOTÓXICAS	FOTOALÉRGICAS
Vinblastina	6 metilcumarina
Quinidina	Aceite de sándalo
Furosemida	Bithionol
Amiodarona	Cinamatos
Piroxicam	Clorhexidina
Alquitranes	Dibenzoilmetanos
Diuréticos tiazídicos	Diclorofeno
Sulfanilamida(antidiabéticos)	Fenticlor
5-fluoracilo	Hexaclorofeno
Tetraciclinas	Musk ambrette
Acido nalidíxico	PABA y sus ésteres
Fenotiazinas	Sulfamidas
Psoralenos	

FOTOALERGIA

Las sustancias capaces de provocar estas reacciones, adquiridas por vía tópica o parenteral, por efecto de la radiación lumínica **se convierten en antígenos**, comportándose de modo similar al conocido en las DAC (Ver tabla 7). Una vez establecida la sensibilidad tardará de 24 a 48 horas en desarrollar el cuadro de dermatitis, tras el estímulo lumínico. El primer conocimiento de estas reacciones data de la década de los sesenta, apareciendo en forma de epidemia por la introducción de las **salicinalidas halogenadas**.

Clínica: Es la de **eczema**, con las **fases eritematosa, vesiculosa etc. y con tendencia a la cronicidad y liquenificación**.

Prevención: Filtros solares: Deben utilizarse dos horas antes de la exposición al sol, algunos resisten al agua, pero es conveniente renovarlos cada dos horas:

1-**Físicos:** o pantallas solares; inconveniente del efecto “máscara”

2-**Químicos** a) *paba* derivados los más antiguos, cosméticamente malos y pueden sensibilizar

b) *benzofenonas*: *Oxibenzona, sulibenzona*. Protección elevada pero pobres cualidades cosméticas. c) **cinamatos**: *Los más empleados hoy en día: Conoxato, etinexil-p-cinamato, octocrileno*. Espectro amplio, cosméticos buenos.

3-**Biológicos:** Atenúan los efectos de la luz pero no la cantidad de RL recibida, (actúan sobre los radicales libres liberados). Los más usados son la vitamina E y derivados, la vit. A o carotenoides, oligoelementos como el selenio, vegetales etc.

Tratamiento: En ocasiones, las lesiones van a desaparecer al eliminar las sustancias fotosensibilizantes. Pero en otros casos, se cronifican pese a la eliminación, requiriendo protección absoluta de la luz (mejor mediante vestidos). Como medicación se emplean **emolientes y corticoides tópicos y antihistamínicos**, para el prurito.

Diagnóstico: Prueba del foto-parche (foto-patch-test). Es una variante de las pruebas epicutáneas. Colocando dos series de alergen sospechosos, con los mismos haptenos por duplicado en dos zonas diferentes de la espalda. A las 24 horas se destapa una de las series, se lee y se irradia con luz UV a dosis de 2 a 5 veces la dosis MED (mediante lámparas de cuarzo, de vapor de

mercurio, de tungsteno etc.) y se lee a los 20 minutos y a las 24 horas más tarde, en que se destapa también y se lee la otra serie. Valorando los resultados de forma similar a los tests epicutáneos.

REFERENCIAS

Fowler JF., Rietschel RL. Fisher's Contact Dermatitis. 4th ed. Philadelphia, Pa: Lea & Febiger; 1995.

Leung D., Diaz L., DeLeo V., & Soter N. Allergic and Immunologic skin Disorders. In "Primer on allergic and immunologic diseases-Fourth edition". JAMA, 1997; 278(22): 1914-23.

Mygind N., Dahl R., Pedersen S., Thestrup-Pedersen K. Skin diseases. In Essential allergy. Second ed. 1996, Blackwell Science Ltd. Oxford.

ALERGIA A FÁRMACOS

Carlos Hernando de Larramendi

Introducción
Epidemiología
Etiopatogenia
Diagnóstico
Tratamiento

INTRODUCCIÓN.

Este es un capítulo complejo, en el que existen muchos conceptos confusos, muchos errores de concepto y muchos aspectos por conocer. En general suelen incluirse en este epígrafe no solo las reacciones alérgicas mediadas por IgE, sino todas las reacciones adversas a fármacos con mecanismo inmunológico probado o probable.

Dado la complejidad del tema es preciso recordar algunos términos, frecuentemente usados, con frecuencia de manera incorrecta, referidos a las reacciones adversas a fármacos (Tabla I).

Tabla I. Clasificación de las reacciones adversas a fármacos

REACCIONES PREDECIBLES

EFECTO COLATERAL
 EFECTO SECUNDARIO
 INTERACCIÓN MEDICAMENTOSA
 SOBREDOSIS / INTOXICACIÓN

REACCIONES NO PREDECIBLES

INTOLERANCIA
 IDIOSINCRASIA
 REACCIÓN ALÉRGICA / INMUNOLÓGICA
 REACCIÓN PSEUDO ALÉRGICA

Terminología

Reacción adversa a fármacos: “Es el efecto no intencionado y que ocurre a dosis normalmente usadas en el hombre para la profilaxis, diagnóstico y tratamiento de sus enfermedades”. (por ejemplo: epigastrálgias por AINE).

Predecibles:

EFECTO COLATERAL: Efecto terapéuticamente no deseado del fármaco, pero inherente a su mecanismo de acción (p.ej.: Xerosis mucosa por anticolinérgicos; Taquicardia por simpático-miméticos).

EFECTO SECUNDARIO: Efecto indirecto, no inevitable del mecanismo de acción de un fármaco. (p.ej.: candidiasis oral por la utilización de corticoides inhalados; Fenómenos de Jarisch-Herxheimer tras tratamiento antibiótico de algunas infecciones, como penicilina para la sífilis; aunque puede ser confundido con una reacción alérgica, es debido a la liberación de toxinas al iniciar el tratamiento antibiótico).

INTERACCIÓN MEDICAMENTOSA: Puede resultar en potenciación, disminución, o alteración del efecto farmacológico de uno o varios de los medicamentos implicados (p.ej.: Hemorragia

por AINE en pacientes con anticoagulación oral, debido al desplazamiento del fármaco de su unión a proteínas y potenciación de su efecto).

INTOXICACIÓN / SOBREDOSIS: Efecto producido por la presencia de una dosis tóxica, sea por una dosis superior a la deseable o por una acumulación anormal del fármaco, por defecto en la eliminación o metabolismo (insuficiencia hepática, renal...).

No predecibles:

INTOLERANCIA: Efecto farmacológico *cuantitativamente* aumentado en individuos susceptibles (efectos tóxicos con dosis normales o incluso reducidas). (p.ej.: Parálisis prolongada, apnea e incluso muerte en pacientes con déficit de colinesterasa recibiendo anestesia con succinilcolina).

IDIOSINCRASIA: Respuesta *cualitativamente* anormal tras la administración de un medicamento, diferente de sus mecanismos farmacológicos, en la que no hay un mecanismo inmunológico. En muchos casos se debe a defectos enzimáticos sin expresión clínica habitual. (p.ej.: Hemólisis por sulfamidas en sujetos con déficit de Glucosa 6-Fosfato dehidrogenasa; "Intolerancia" a AINE).

REACCIÓN INMUNOLÓGICA POR FÁRMACOS: Respuesta *cualitativamente* anormal tras la administración de un medicamento, diferente de sus mecanismos farmacológicos, en la que existe un mecanismo inmunológico. (p.ej.: Anemia hemolítica por Penicilina).

REACCIÓN ALÉRGICA POR FÁRMACOS: Subgrupo del anterior, a menudo se utilizan como sinónimos, aunque generalmente se reserva a los mecanismos I y IV de Gell y Coombs. (p.ej. Anafilaxia por Penicilina; Dermatitis de contacto por Neomicina...).

REACCIÓN ANAFILACTOIDE POR FÁRMACOS: Reacción con manifestaciones clínicas superponibles a las de una reacción tipo I, pero en la que no se ha demostrado un mecanismo alérgico, en muchas ocasiones se debe a la liberación de mediadores implicados en la reacción anafiláctica por un mecanismo no inmunológico (p.ej.: Reacciones adversas a contraste iodados, en que el mecanismo parece relacionado con la osmolaridad de los mismos).

OTROS CONCEPTOS IMPORTANTES: **Hapteno:** Sustancia capaz de reaccionar con un anticuerpo específico, pero que debido a su bajo peso molecular no es inmunogénica en si misma. La mayoría de los fármacos o metabolitos implicados en reacciones alérgicas se comportan como haptenos. **Carrier o portador:** Sustancia con potencial inmunogénico, que unida a un hapteno, transforma a este en inmunogénico (o alérgico). En muchos casos se trata de proteínas endógenas que se unen a los fármacos o sus metabolitos, permitiendo que se produzca una respuesta inmunológica.

En general la terminología es confusa y no universalmente aceptada, lo que puede conducir a equívocos en numerosas ocasiones.

EPIDEMIOLOGÍA

Hay pocos estudios sobre la prevalencia e incidencia de las reacciones alérgicas y pseudoalérgicas a fármacos en la población general. La dificultad de llegar a un diagnóstico de certeza, como se verá mas adelante y las diferencias en los criterios de selección de las muestras hacen a los estudios parciales existentes difíciles de interpretar.

Algunos estudios señalan que entre el 2 y el 3% de los pacientes hospitalizados presentan una reacción alérgica a fármacos.

Es mas frecuente en adultos que en niños, en relación a una mayor exposición a fármacos.

Aunque hay controversia, no parece existir relación con la atopia.

La frecuencia de sensibilización a diferentes fármacos depende de los hábitos de prescripción de los mismos: La alergia a estreptomocina, frecuente en el pasado, es hoy muy rara debido al escaso uso actual de este fármaco. Las pirazonas, muy utilizadas en España, son una causa común de reacciones alérgicas a fármacos en nuestro medio, pero son excepcionales en el mundo anglosajón, donde su uso es poco frecuente. La penicilina G sodica ha dejado el primer lugar entre las reacciones a betalactámicos a la amoxicilina, mucho mas utilizada en la actualidad.

Exploración

Es necesaria una exploración completa del paciente que acude por una posible reacción a fármacos. Las reacciones pueden ser multisistémicas, por lo que además de la piel, es necesaria una valoración del estado general del paciente y una exploración y analítica general. Por lo general la reacción es atendida por los servicios de urgencias y solo puede ser relatada por el paciente cuando acude a la consulta de Alergia.

Clínica

Recordar que casi cualquier fármaco puede producir casi cualquier reacción (por ejemplo, por lo llamativo: reacciones anafilactoides por los sulfitos contenidos en algunos viales de adrenalina, anafilaxia por corticoides...).

Sin embargo ciertos fármacos producen con más frecuencia cierto tipo de reacciones (p. ej. urticaria/anafilaxia por betalactámicos).

Afectación cutánea: es la mas frecuente. Puede variar entre la urticaria/angioedema, eczema, vasculitis, eritrodermia, erupciones de diverso tipo.

Afectación respiratoria: broncoespasmo, edema laríngeo y síntomas rinoconjuntivales son las mas frecuentes, pero están descritos multitud de cuadros (edema pulmonar no cardiogénico, hipertensión pulmonar, neumonitis... en muchos casos de mecanismo incierto).

Afectación tracto digestivo: abdominalgia, epigastralgia, vómitos y diarrea (son muy comunes, aunque en la mayoría de los casos no se trata de una reacción inmunológica, es importante tenerlos en cuenta asociados sobre todo a síntomas sistémicos o manifestaciones en otros órganos). Ictericia, afectación hepática (colestasis, citolisis, fracaso hepático...).

Afectación cardiovascular: hipotensión, shock, angor, arritmia...

Afectación neurológica: Polineuritis, miopatía, incluso meningitis aséptica.

Afectación sistémica: Anafilaxia/choque anafiláctico, síndrome de hipersensibilidad (fiebre, erupción cutánea, eosinofilia, citolisis, nefritis intersticial...), enfermedad del suero

En general ante cualquier cuadro clínico, siempre hay que tener en cuenta la posibilidad de un origen yatrogénico (aunque no necesariamente se trate de una reacción alérgica).

En la gran mayoría de estas reacciones los fármacos son únicamente una de las posibles causas. Existen muchas clasificaciones posibles.

La tabla 2 intenta clasificar clínicamente las reacciones.

ETIOPATOGENIA

La etiopatogenia de las reacciones inmunológicas a fármacos es muy compleja, y solo en algunos casos parece estar establecida. En general reacciones inmunológicas o alérgicas a fármacos son solo aquellas en que se conoce su mecanismo, aunque hay muchas en que únicamente se sospecha su patogenia inmunológica.

En las reacciones inmunológicas existe una sensibilización al fármaco, es decir, en caso de ser la primera toma de ese fármaco, es esperable que la reacción se produzca tras un periodo de entre 1 y 3 semanas, mientras que si se ha tomado y sensibilizado con anterioridad la reacción se producirá tras las primeras dosis.

Los mecanismos mejor establecidos son los de las reacciones de hipersensibilidad inmediata. El ejemplo mas claro, mas frecuente y mejor estudiado es de la hipersensibilidad a betalactámicos.

También esta bien establecido el mecanismo de hipersensibilidad retardada, como la dermatitis alérgica de contacto que producen algunos fármacos aplicados tópicamente (p. ej neomicina), e incluso en algunas ocasiones por vía sistémica. (Tabla 3)

Sin embargo, se sospecha un mecanismo inmunológico celular o mixto en muchas otras reacciones, algunas muy serias como el síndrome de Lyell o necrosis epidérmica tóxica (otro ejemplo de terminología confusa).

Como se ha comentado previamente en muchos casos el fármaco o un metabolito actúa como hapteno, que debe unirse a un carrier o portador para que se produzca la reacción. Esto dificulta enormemente el estudio etiopatogénico de muchas reacciones por desconocer en la mayoría de los casos el metabolito y/o el carrier (o simplemente si existen), por eso muchas reacciones a fármacos solo pueden definirse como probablemente alérgicas.

Tabla 2. Clasificación de las reacciones alérgicas a fármacos

REACCIONES SISTÉMICAS

ANAFILAXIA
 ENFERMEDAD DEL SUERO
 VASCULITIS
 ENFERMEDADES AUTOINMUNES INDUCIDAS POR FÁRMACOS (LES...)
 REACCIONES MULTISISTÉMICAS COMPLEJAS (Síndrome de hipersensibilidad a fármacos)
 REACCIONES ANAFILACTOIDES (Mecanismo no inmunológico)
 FIEBRE MEDICAMENTOSA

REACCIONES ÓRGANO ESPECÍFICAS

CUTÁNEAS
 URTICARIA Y ANGIOEDEMA
 ERUPCIONES MACULOPAPULARES Y/O EXANTEMÁTICAS
 DERMATITIS EXFOLIATIVA
 VASCULITIS (sobre todo v. leucocitoclástica)
 EXANTEMA FIJO MEDICAMENTOSO
 NECROLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA (SÍNDROME DE LYELL)
 ERITEMA EXUDATIVO MULTIFORME / SÍND. DE STEVENS-JOHNSON
 ERITORDERMIA
 DERMATITIS (ECZEMA) ALÉRGICO DE CONTACTO
 FOTODERMATITIS

HEMATOLÓGICAS
 EOSINOFILIA
 CITOPENIAS

PULMONARES
 REACCIONES INFLAMATORIAS
 FIBROSIS PULMONAR

HEPÁTICAS
 COLESTASIS
 DAÑO HEPATOCELULAR

RENALES
 NEFRITIS INTERSTICIAL
 VASCULITIS

CARDIOLÓGICAS
 PERICARDITIS
 MIOCARDITIS

Según avanzan nuestros conocimientos, el papel de los linfocitos T en muchas reacciones a fármacos se hace mas evidente, no solo en reacciones tipo IV, sino también en las reacciones inmediatas, en que los linfocitos T regulan la producción de anticuerpos por los linfocitos B.

Tabla 3. Clasificación inmunopatogénica de las reacciones inmunológicas a fármacos.

<u>Tipo I:</u>	Hipersensibilidad inmediata, IgE mediada. Anafilaxia Urticaria, angioedema Algunos exantemas
<u>Tipo II:</u>	Reacciones citotóxicas, IgG e IgM mediadas. Citopenias (anemia hemolítica...) Algunas vasculitis Algunas reacciones órgano específicas
<u>Tipo III:</u>	Reacciones por inmunocomplejos, IgG e IgM mediadas. Enfermedad del suero Algunas vasculitis
<u>TipoIV:</u>	Reacciones mediadas por linfocitos. Dermatitis de contacto Algunos exantemas Algunas reacciones órgano específicas

En otros casos (por ejemplo en el "síndrome de hipersensibilidad" a fármacos, hay sólidos argumentos que apuntan a una alteración del metabolismo hepático de ciertos fármacos (alteración del citocromo p450) y también a un mecanismo inmunológico mediado por linfocitos T. Estos dos hechos pueden estar relacionados, probablemente mediante la producción de metabolitos no habituales, con capacidad inmunogénica.

Reactividad cruzada.

Está bien estudiada en el caso de alergia a betalactámicos, pero en general se desconoce bastante en las reacciones presentadas con otros fármacos. La reactividad cruzada entre betalactámicos y cefalosporinas, aunque baja (igual o menor a un 10%) debe tenerse en cuenta.

En general, deben siempre evitarse fármacos de la misma familia o con estructura química similar, ante la reacción presentada con un fármaco.

Un caso especial es de la intolerancia a ácido acetil salicílico (AAS), frecuente en asmáticos, especialmente intrínsecos, en los que puede producir una crisis de broncoespasmo severa, aunque también en otros grupos de pacientes en los que suele producir urticaria o angioedema. El mecanismo no es alérgico y esta ligado a alteraciones en el metabolismo del ácido araquidónico, relacionadas con la inhibición de la vía de la ciclooxigenasa. Por ello los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), con capacidad para inhibir la ciclooxigenasa son capaces de producir en este grupo de pacientes los mismos síntomas, incluso sin tener una estructura química similar, por ello suele hablarse de "Intolerancia a AINES", debiendo evitarse en estos pacientes todos los fármacos con mecanismo de acción similar.

DIAGNÓSTICO

Es imposible diagnosticar una reacción por fármacos si no se piensa en ella, pero también es muy difícil cuando se sospecha, puesto que en muchos casos el diagnóstico se hace por exclusión.

I. Historia clínica

Esencial. Permite establecer la relación temporal entre el inicio de los síntomas y la toma de fármacos, así como la evolución tras su suspensión o reintroducción. En muchos casos es el único método diagnóstico, y en todo caso es el único al alcance de cualquier médico. (Tabla 4)

Tabla 4. Anamnesis básica en "alergia a fármacos"

1. En caso de sospechar una reacción mediada por fármacos es muy importante:
 - a. Anotar el nombre y la composición del fármaco sospechoso.
 - b. Preguntar por tomas previas del fármaco o de otros de composición similar.
 - c. Averiguar el tiempo que lleva tomando el medicamento y lapso de tiempo entre la última dosis y el inicio de los síntomas.
 - d. Anotar los síntomas presentados, duración de los mismos y tratamiento utilizado para tratar la reacción.
 - e. Indagar por tomas posteriores del mismo principio activo o similares, y si han producido síntomas (apoya una reacción alérgica) o no (descarta o disminuye la posibilidad de una reacción alérgica).
2. Preguntar **siempre**, antes de iniciar un tratamiento, por antecedentes de "alergia" a algún medicamento.
3. Utilizar medicamentos con un solo principio activo y preferentemente por vía oral.
4. Utilizar el menor número de medicamentos posibles.

2. Pruebas cutáneas

Las pruebas cutáneas, de enorme utilidad en el diagnóstico de enfermedades atópicas, son en general, de escasa utilidad en el estudio de las reacciones alérgicas a fármacos. Ello es debido a los problemas mencionados anteriormente:

- a. El mecanismo de muchas reacciones no está bien establecido. Si el mecanismo no es alérgico, poco valor pueden tener las pruebas cutáneas.
- b. La mayoría de los fármacos, moléculas de bajo peso molecular se comportan como haptenos. Sin su unión a un carrier adecuado, en la mayoría de los casos desconocido, suelen producirse falsos negativos.
- c. Muchos medicamentos tienen un efecto irritante, pudiendo producir falsos positivos.

Sin embargo las pruebas cutáneas son **útiles en problemas concretos**:

- **Macromoléculas** (algunas hormonas, vacunas, enzimas como quimopapaina, sueros heterólogos..).

- **Alergia a betalactámicos**: En esta patología concreta, las pruebas cutáneas tienen una sensibilidad alta. Ello se debe a que se conoce bien un carrier capaz de unirse "in vitro", a un determinante antigénico formando un conjugado (PPL, peniciloil polilisina) que produce pruebas positivas en pacientes sensibilizados. Sin embargo no todos los pacientes alérgicos a penicilina reaccionan frente a PPL, pudiendo en estos casos presentar pruebas positivas frente a otros determinantes antigénicos de la penicilina, conocidos en conjunto como MDM (mezcla de determinantes menores), siendo ese grupo de pacientes los que presentan reacciones mas graves. Por otra parte existen pacientes sensibles a de manera específica a algún betalactámico concreto, en los que los anticuerpos no están dirigidos contra el anillo betalactámico, sino contra las cadenas laterales, específicas de cada antibiótico, como por ejemplo sucede con la amoxicilina; si no se utilizan determinantes específicos de la amoxicilina, las pruebas pueden ser negativas.

- **Anestésicos generales**: En pacientes con historia de reacción alérgica en el curso de una anestesia general, la realización de pruebas cutáneas es obligatoria, pues es el único método diagnóstico, con sus limitaciones, de que se dispone en la actualidad, puesto que la historia clínica, a

menos que se disponga de un informe anestésico, es inexistente y la realización de pruebas de tolerancia está contraindicada por el efecto farmacológico de los anestésicos.

La sensibilidad de las pruebas cutáneas es mayor cuando se realizan en los 3 primeros meses siguientes a la reacción.

En general las pruebas cutáneas se realizan de manera seriada, comenzando por una prueba por prick, y si es negativa se pasa a la intradermoreacción, que según la historia clínica se realizará mediante diluciones seriadas progresivamente crecientes, hasta la concentración máxima o prueba positiva. También son útiles las pruebas epicutáneas en las reacciones no inmediatas (retardadas), especialmente para las sensibilizaciones tópicas.

3. Pruebas "in vitro"

Las mismas limitaciones aplicadas a las pruebas cutáneas tienen validez aquí.

- **Determinación de IgE específica.**

Es útil, al igual que las pruebas cutáneas en la alergia a Penicilina y derivados, aunque tiene una menor sensibilidad, negativizándose más rápidamente con el tiempo en pacientes alérgicos, que las pruebas cutáneas. La sensibilidad de la prueba ha aumentado con la introducción de nuevos carriers y la utilización de determinantes antigénicos de las cadenas laterales de diferentes betalactámicos.

De manera experimental se realiza la determinación de IgE específica frente a otros fármacos que se comportan como haptenos, como pirazolonas, sulfamidas, trimetropim... con resultados, por el momento decepcionantes. La determinación de IgE específica frente a anestésicos generales, también se está realizando, con resultados esperanzadores.

- **Determinación de mediadores.**

La determinación de mediadores en el momento agudo, indica la participación de mastocitos y/o basófilos en la reacción, aunque no necesariamente por un mecanismo alérgico (en las reacciones anafilactoides pueden activarse por mecanismo no inmunológicos).

La determinación de Triptasa sérica, mediador liberado por los mastocitos, y la determinación de Histamina en orina, liberada por basófilos y mastocitos, así como de otros mediadores, durante la reacción, puede ser útil para concretar el tipo de reacción, pero no orienta hacia el fármaco implicado.

Las pruebas de liberación de Histamina o de activación de basófilos, todavía experimentales, pretenden reproducir "in vitro" la liberación de mediadores por los basófilos de sujeto tras la reexposición de su sangre a diversas concentraciones del fármaco sospechoso, y resultan prometedoras.

- **Test de transformación linfocitaria.**

Al poner en contacto linfocitos del sujeto con el fármaco sospechoso puede producirse una proliferación linfocitaria. Este test solo se utiliza de forma experimental, siendo la interpretación de esta transformación un tema controvertido.

- **Test de citotoxicidad y otros más prometedores como CAST o BASOTEST.**

Otros tests todavía experimentales, que pueden ser útiles en el diagnóstico del síndrome de hipersensibilidad a fármacos. Se pone en contacto el fármaco sospechoso con microsomas hepáticos, que producen metabolitos; posteriormente se añade sangre del sujeto y se mide el porcentaje de lisis celular. O se miden los leucotrienos liberados (CAST) o los basófilos activados (FLOW-CAST y BASOTEST) en contacto con el fármaco.

4. Pruebas de reexposición y/o tolerancia:

En muchos casos ni la historia clínica, ni las pruebas "in vivo" o "in vitro" comentadas anteriormente son suficientes para el diagnóstico; En estos casos puede estar indicado la realización de pruebas de reexposición.

Consisten en la administración de dosis inicialmente pequeñas y progresivamente crecientes del fármaco para comprobar su tolerancia o la reproducción de los síntomas.

Sólo deben realizarse en centros especializados bajo estricto control de un experto, pues pueden producirse reacciones graves.

Su indicación fundamental es comprobar la tolerancia de medicamentos alternativos (pruebas de tolerancia) o descartar la existencia de sensibilización a un fármaco en caso de historia clínica poco sugestiva y/o necesidad terapéutica de ese fármaco, en este último caso se llamaría desensibilización cuando se ha demostrado previamente que existe sensibilización (IgE específica).

TRATAMIENTO

Reacción aguda.

1. Identificación del cuadro como alergia a fármacos y de su posible mecanismo etiopatogénico
2. Retirada del o de los fármacos sospechosos (salvo en casos concretos en que los síntomas presentados no hagan suponer una reacción grave y el fármaco sospechoso sea vital o en el caso de reacciones sólo aparentemente alérgicas como la reacción de Jarisch-Herxheimer. En estos casos siempre se debe monitorizar de cerca la evolución del paciente.).
3. Si es posible determinación de mediadores que nos ayuden a identificar mejor el tipo de reacción.
3. Tratamiento sintomático de la reacción.

Historia anterior de sensibilización alérgica.

1. Utilización de medicación alternativa.
2. Normas generales de prevención de reacciones alérgicas a fármacos (Tabla 4)
3. Premedicación: No es útil en las reacciones verdaderamente alérgicas, en las que puede enmascarar una reacción leve pero no evitar una reacción anafiláctica. Se ha demostrado su utilidad en la prevención de reacciones anafilactoides, como por ejemplo en las reacciones a contrastes iodados.
4. **Desensibilización:** Es una alternativa a considerar cuando la utilización de medicación alternativa no es posible.

Existen protocolos de desensibilización aguda con diversos fármacos, especialmente con penicilina e insulina, consistentes en la administración progresiva, en cortos intervalos de tiempo, de dosis crecientes del fármaco hasta alcanzar la dosis terapéutica, aprovechándose del periodo refractario. Una vez conseguida la dosis terapéutica debe administrarse de manera continuada, pues intervalos superiores a 48 horas, conducen a una resensibilización, pudiendo una nueva dosis desencadenar síntomas fatales.

También puede realizarse para otras reacciones no inmediatas como intolerancia a AINES, reacciones por sulfamidas en pacientes infectados por VIH, en los que las reacciones adversas a fármacos son frecuentes.

En todos los casos la tolerancia conseguida es temporal, persistiendo únicamente mientras se tome el fármaco de manera continuada.

ERRORES COMUNES ANTE UNA ALERGIA A FÁRMACOS:

1. Sentirse culpable. (**Sólo si el paciente ha referido una sospecha de alergia a algún fármaco relacionado hay error médico**). El primer episodio de alergia a un medicamento es impredecible.
2. Aconsejar que tire el fármaco y/o intentar ocultar el nombre del mismo. (Si el paciente es alérgico puede presentar con posterioridad un problema incluso mas grave al volver a tomarlo)
3. No remitir al paciente para estudio alergológico. (Incluso en casos aparentemente evidentes, la causa puede ser otra, en ocasiones puede recomendarse evitar un fármaco, pero no otros fármacos que pudieran tener reactividad cruzada).
4. Realizar "pruebas cutáneas" con fármacos para ver si es alérgico. (Las pruebas cutáneas, sin controles adecuados carecen de valor, y efectos irritantes son interpretados como "positivos") y pruebas negativas pueden ser falsamente interpretadas como seguras.

REFERENCIAS

Sullivan TJ. Drug Allergy. En: Middleton E, Reed ChE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW y Busse WW, editores: Allergy. Principles and Practice 4ª edición. Sant Louis, 1993, Mosby-Year Book Inc, pags 1726-1746.

VanArsdel PP. Drug Hypersensitivity. En: Bierman CW y Pearlman DS, editores: Allergic Diseases from Infancy to Adulthood, 2ª edición. Philadelphia, 1988, W.B. Saunders Company, pags 684-709.

Blanca M. Allergic reactions to penicillins. A changing world?. Allergy 1995; 50; 777-782.

Riley RJ y Leeder JS. In vitro analysis of metabolic predisposition to drug hypersensitivity reactions. Clin Exp Immunol 1995; 99; 1-6.

INTRODUCCIÓN A LA PALINOLOGÍA Y SU PRESENCIA EN INTERNET.

Javier Fernández

**Polen y sus alergenosen.
Sistemas de medida en la atmósfera.
Calendarios polínicos y su interpretación
Aeropolinología en la web.**

POLEN Y SUS ALERGENOS

Los pólenes son partículas germinativas de las plantas con un diámetro medio de 20 a 80µ, que pueden ser transportadas por el viento para cumplir su objetivo de fertilización, constituyendo la estructura que produce el gameto masculino. Contienen cantidades variadas de principios inmediatos, pero su parte alérgica es fundamentalmente proteica.

El grano maduro de polen esta rodeado de una capa fina de celulosa llamada intina, que sería la pared celular, todo ello rodeado de una capa lipídica poco soluble, que constituye la capa externa que vemos del polen.

La morfología y la terminología empleadas en la caracterización de los diferentes pólenes es compleja, e incluye términos como polaridad (es decir como la tierra los pólenes tienen polos más o menos achatados), la simetría, las diferentes aperturas, por donde emerge el tubo polínico para unirse al gameto femenino, distinguiéndose los poros, simples agujeros con o sin tapadera, y los colpos, en forma de hendiduras. Estos poros y colpos pueden aparecer en diferente número, posición o combinaciones entre ellos. Además se distinguen por su tamaño y forma de su superficie, rugosa, estriada, lisa, equinada, etc. (Figura. 1).

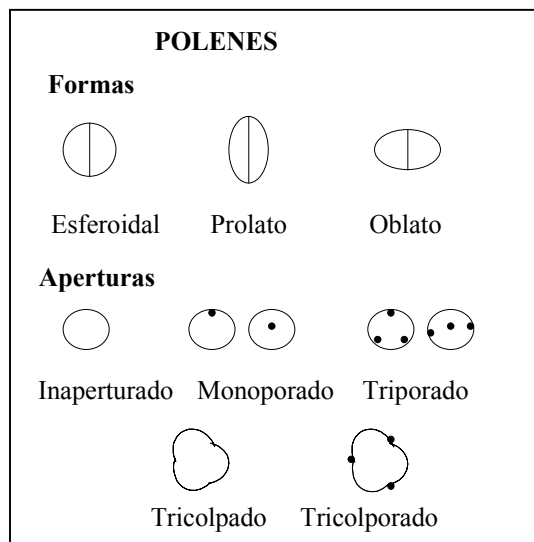


Figura 1. Formas y aperturas de los pólenes.

Los pólenes constituyeron la primera causa conocida de alergia y hoy día en Europa, más del 5% de la población sufre enfermedades alérgicas derivados de su sensibilización. La características inmunquímicas de los diferentes pólenes son muy importantes en la reactividad cruzadas entre las

diferentes especies de plantas, de tal modo que se ha comprobado la correlación entre diferentes plantas del mismo orden, como por ejemplo las poaceas (gramíneas).

Solo alrededor de 100 pólenes de los más de 250.000 descritos, son importantes como causa de las enfermedades alérgicas. Principalmente se debe al tipo de polinización, es decir son importantes las plantas que se polinizan por el viento, pero también influye la cantidad de polen que se encuentre en los hábitat humanos, aunque algunos taxones son de distribución mundial, como las gramíneas, otros son más circunscritos como el olivo, o mucho más como la palmera en España. También el tamaño, el mejor de alrededor de 50 μ m, y la estructura del polen, como los pólenes que se extraen más fácilmente en medio acuoso, facilitando la penetración del alérgeno en las mucosas, son factores importantes en la producción de síntomas alérgicos. No obstante existen muchos pólenes de los que no se conoce su importancia alérgica todavía.

La características principales de los alérgenos polínicos son: su solubilidad en agua, y su peso molecular desde 5 a 90 kD. Se ha comprobado que los alérgenos dejan la superficie del polen casi de forma inmediata al contacto con el agua. Se han estudiado más de 50 pólenes, entre los que destacan la ambrosía, *Lolium* y *Phleum* como gramínea; *Betula alba* (abedul) y olivo como árboles; *Salsola* y *Parietaria* como malezas.

SISTEMAS DE MEDIDA EN LA ATMÓSFERA

Existen varios tipos de aparatos de recogida de los pólenes, desde el primitivo de Durham en 1947, de un simple cristal con gelatina impregnada, basado en la deposición de los granos por la gravedad o gravitacionales, hasta los sistemas actuales en los que además se tiene en cuenta el volumen de aire aspirado, volumétrico de aspiración o los de impactación por rotación de cilindros o filamentos impregnados. El más utilizado en España es el método volumétrico de aspiración, conocido como Burkard, donde la boca de aspiración está siempre orientada en la dirección del viento por una veleta (Fig. 2).



Figura 2. Sporetrap tipo Burkard instalado en el centro de Elche.

Una vez recogidos en portas son contados con el microscopio, y se pueden dar datos por metro cúbico de aire, pero a pesar de los esfuerzos realizados en la mejora de los datos recogidos, existen imponderables difíciles de solucionar para correlacionar el número de granos de pólenes con los síntomas de los pacientes, como son la ubicación única del aparato, vecindad de parques o jardines, vientos dominantes y corrientes de aire específicas, etc.

Los resultados del contaje se expresan en granos de pólenes por metro cúbico de aire aspirado (En el aparato Burkard el aire aspirado se realiza a un flujo de 10 litros por minuto). Y aunque se conocen de algunos pólenes la relación entre el número de granos y los síntomas, como

por ejemplo 50 granos de gramíneas/metro cúbico, esto solo tiene en cuenta los monosensibilizados, de tal forma que en los polisensibilizados este umbral disminuye sensiblemente. Pero son las variables meteorológicas las que más influyen en las cuentas de pólenes, especialmente la lluvia y las horas de insolación, con o sin sol brillante, y también el viento, que proporciona cantidades importantes de polen concentrado en ciertos lugares y momentos del día.

CALENDARIOS POLÍNICOS

Los calendarios polínicos, se realizan con los recuentos de pólenes agrupados bien por días, por semanas, las más de las veces, de los diferentes meses del año y con los pólenes más habituales de ese lugar. Debido al número limitado de estaciones de recogida de datos, se suele generalizar por zonas amplias, tanto el número como el tipo de pólenes recogidos, pero estos calendarios para ser más reales se tendrían que realizar en cada pueblo o incluso zonas de las grandes ciudades.

Los recuentos son de gran utilidad para el clínico, pues nos permiten conocer los diferentes taxones o pólenes de un área geográfica concreta, saber con precisión cuando empezar con los tratamientos sintomáticos, planificar viajes, medidas profilácticas, o conocer la variabilidad de unos años con otros, pudiendo obtenerse variaciones de hasta 400 veces las concentraciones de por ejemplo gramíneas.

En la página web de la Sociedad Española de Alergia (SEAIC) www.polenes.com se pueden encontrar los diferentes calendarios de pólenes de toda España, divididos por cuatrimestres, diferenciados por colores. Durante los meses de primavera estos recuentos son diarios, y se distribuyen por televisión, con lo que pueden llegar a muchas más personas.

En algunas publicaciones se ha estudiado el ritmo de polinización de los diferentes taxones, encontrando que la mayoría de ellos alcanza unos máximos entre mediodía y por la tarde, pero para algunos árboles el pico máximo se encuentra de madrugada.

De estos calendarios se puede extraer un resumen de la situación en España, donde en el centro aparecen las gramíneas, el olivo y las chenopodiáceas, con árboles como encinas o plátanos. En el sur, predomina el olivo junto a las gramíneas y las chenopodiáceas, de forma semejante al sureste peninsular (Alicante), donde las chenopodiáceas son más importantes que el olivo o las gramíneas. Otras malezas como la paretaria, la ortiga y la artemisa pueden aparecer, pero mucho menos que en el resto de costa mediterránea hasta Gerona. En el Cantabro y Galicia aparecen pólenes de árboles como abedul o avellano además de las gramíneas y plantago.

Es de destacar en los últimos años, la especial incidencia de nuevos pólenes, unos mediterráneos como *mercurialis annua*, otros muy específicos como la palmera u ornamentales como los cipreses de setos o los árboles de falsa pimienta. En la página web se pueden observar las diferentes plantas y sus pólenes correspondientes.

POLENES EN INTERNET

Desde el nacimiento de internet en los años 70, el uso de la red se ha convertido en un verdadero fondo bibliográfico, donde se puede encontrar casi de todo y desde hace más de 10 años se pueden ver publicados en Internet por diferentes asociaciones los datos de los pólenes recogidos. En España de las dos redes que proporcionan los datos, la de la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica ofrece datos entre otros, del captador volumétrico tipo Burcard situado en el centro de Elche: www.polenes.com. También, se pueden encontrar datos de pólenes de España en la Red Española de Aerobiología www.uco.es/investiga/grupo/rea/real.htm. Y de pólenes de Europa en www.medynet.com/mclm/nueva/polen/europa.htm.

Lista seleccionada de web relacionadas con la palinología:

Nacional

Asociación española de palinología <http://aple.usal.es/>

Asociación española de aerobiología:

<http://webdeptos.uma.es/biolveg/02aer/00haer/aeaind.html>

Red andaluza de Aerobiología www.uco.es/real.htm

Red palinológica de Madrid: www.comadrid.es/polen/

Internacional

Academia Americana de Alergia e Inmunología Clínica www.aaaai.org/

Directorio Botánico de internet <http://flora.uv./idb/bio/botany.html>

European aerobiology International (EAI) www.fisbat.bo.cnr.it/AERO/EAI.html

European aerobiology Network (EAN) www.univie.ac.at/ean

Med-Aeronet www.rnsa.asso.fr/medaeronet/index.html

Palinology at the Natural History Museum, London.

www.nhm.ac.uk/science/botany/project2/index.html

Réseau National de Surveillance aérobiologique (RNSA) www.rnsa.asso.fr/

The Swedish Pollen bulletin www.medicalink.se/medlink/pollen/pollensa.htm

USA pollen Map www.allernet.com/index.html

REFERENCIAS

Subiza E., Subiza E., Jerez M. Palinología. En Tratado de Alergología e Inmunología Clínica, Tomo IV. Madrid, 1986, Luzan (211-366).

Solomon WR. & Platts-Mills TAE. Aerobiology and inhalant allergens. In Allergy: Principles and practice. 5th ed. E. Middleton et al. St Louis. Mosby –Year book Inc. 1998; pag. 367-403.

Subiza et al. Pólenes alergénicos y polinosis en 12 ciudades españolas. Número monográfico de la Rev Esp Alergol Inmunol Clin 1998; Vol. 13.

ALERGIA POR PICADURAS DE HIMENOPTEROS

Victor Soriano

Introducción
Epidemiología
Himenópteros
Clínica
Diagnóstico
Tratamiento

INTRODUCCIÓN

Con más de 800000 especies, los insectos comprenden el 80% del total del reino animal. A pesar de su pequeño tamaño desempeñan un papel de gran importancia en la Naturaleza, bien actuando como animales depredadores de parásitos, o como alimento de otros seres vivos. Algunos sirven al hombre, como los gusanos de seda, o la abejas que intervienen en la producción de miel, cera y polinización de árboles frutales.

Otras especies son de valor para el hombre de forma indirecta, porque consumen plagas como algunos Escarabajos que controlan el crecimiento de parásitos de los vegetales. Sin embargo, los insectos también originan plagas destruyendo, según estudios, entre el 10-15% de las cosechas del mundo. También actúan como vectores de enfermedades infecciosas.

Además, los insectos pueden causar enfermedades alérgicas. Sus cuerpos en putrefacción, o sus heces pueden causar alergias por inhalación, como Asma Bronquial o Rinitis Alérgica. Los insectos pertenecientes al orden de los Heterópteros y de los Dípteros (Pulgas y Mosquitos) originan reacciones locales importantes por succión de la sangre del individuo picado, y además la saliva de estos insectos contienen antígenos que pueden originar sensibilización.

Las picaduras de los Himenópteros originan en la mayoría de la población reacciones cutáneas, consistentes en una pequeña tumefacción con los signos inflamatorios clásicos (calor, dolor y edema), que evolucionan espontáneamente en poco tiempo hacia la desaparición total. Sin embargo, en determinadas personas pueden producir síntomas severos y ocasionalmente reacciones alérgicas mortales. En otro grupo de sujetos pueden originar Grandes Reacciones Locales que pueden persistir varios días, y que habitualmente requieren tratamiento.

La primera descripción de una reacción alérgica por la picadura de un Himenóptero se remonta a una inscripción del suceso encontrada sobre la tumba del faraón egipcio Menes, hace unos 5000 años y que significó su muerte tras ser picado por una gran avispa o avispon en la nariz. Desbrest, médico de campo del rey de Francia describe el colapso inmediato, flushing y muerte después de la picadura de una abeja. Este y otros autores en los últimos 100 años han descubierto que incluso una única picadura que para la mayoría de la gente es un hecho banal, puede originar una severa reacción o incluso llegar a ser fatal.

EPIDEMIOLOGIA

Frecuencia de la alergia por picaduras de Himenopteros

La frecuencia de la alergia por picadura de Himenópteros se ha valorado por diversos estudios que se resumen en la Tabla I. De estos estudios se extraen las siguientes conclusiones:

- 1) La prevalencia de las reacciones alérgicas por picaduras de Himenópteros oscila entre el 3,5 y el 22% de la población general.
- 2) Las Grandes Reacciones Locales son 2-3 veces más frecuentes que las Reacciones Sistémicas, las primeras del 2,3 al 18,6% en comparación con un 0,8 a un 3,3% de las segundas.

Las considerables diferencias entre los diferentes estudios podrían deberse a diversas razones:

1) La prevalencia de la picadura por Himenópteros y la distribución de las especies tiene una variabilidad interregional. Aunque desde el punto de vista epidemiológico no existen datos bien documentados una superior frecuencia de reacciones ocurrían en el área Mediterránea seca, más favorable para el desarrollo de los vespídidos que zonas húmedas y frías como Inglaterra o los Países Nórdicos.

2) La probabilidad de desarrollar reacciones alérgicas aumenta con el número total de picaduras que recibe una persona. Una mayor frecuencia puede esperarse en una población adulta, que en una población juvenil. Debido a que los sujetos adultos han tenido más tiempo para sensibilizarse que los más jóvenes.

3) Otros factores pueden influir en la frecuencia de la alergia por la picadura de Himenópteros son el grado de exposición, sexo y constitución atópica:

- 1) Grado de exposición. La frecuencia de alergia a la picadura de Himenópteros es claramente dependiente del grado de exposición. De esta manera entre el 14-35% de Apicultores presentan una historia de Reacción Sistémica después de la picadura de abeja.
- 2) Sexo. La mayoría de los autores describen una preponderancia de los hombres con respecto a las mujeres, alrededor de 2:1. Asumido por el mayor grado de exposición de los hombres quienes más frecuentemente trabajan al aire libre
- 3) Factores genéticos: Atopia. La cuestión sobre si una historia de atopia favorece el desarrollo de alergia a la picadura de Himenópteros no está completamente aclarada.

Tabla I. Frecuencia de la alergia por picadura de Himenópteros

Autores	Año	Edad estudiada	Número	% con reacción		
				RS	GRL	RS+GRL
Settipane	1970	11-16 Boy scouts. USA	2964	0,8%	-	-
Abrishami	1971	7-16 Girl scouts. USA	2010	0,3%	-	-
Golden	1989	Obreros adultos. USA	269,00	3,3%	18,6%	21,9%
Stuckey	1982	Adultos Australia	3679	-	-	7%
Charpin	1994	Adultos Francia	2067	1,2%	10%	11,2%

RS= Reacción Sistémica. GRL= Gran Reacción Local

La presencia de un mayor nivel de IgE específica en veneno en los pacientes que murieron súbitamente sugiere la posibilidad de que algunas de estas muertes se deban a reacciones provocadas por la picadura de insectos. En Estados Unidos, las muertes relacionadas con la picadura de himenópteros son más frecuentes que otras muertes por veneno. De las 460 muertes por venenos registradas en 1963 en Estados Unidos, un 50 % se debió a picadura de himenópteros, un 30 % a mordeduras de serpientes venenosas y un 14 % a mordeduras de arañas venenosas.

Historia Natural de la alergia por picaduras de Himenopteros

La sensibilidad a himenópteros es básicamente autolimitada y los niveles de anticuerpos IgE específicos contra veneno y las pruebas cutáneas descienden gradualmente en casi todos los sujetos. Las pruebas empiezan a dar negativo al cabo de dos años en un 30% de los personas con sensibilización asintomática (reacciones locales sólo con pruebas cutáneas positivas o anticuerpos IgE específicos) y al cabo de tres años en un 50 % aproximadamente. Las pruebas cutáneas o RAST empiezan a dar resultados negativos al cabo de 10 años en un 25-50 % de los niños y adultos jóvenes no tratados que hayan experimentado una reacción sistémica.

Los pacientes que han sufrido reacciones locales mayores (ya sean RAST positivas o RAST negativas) corren un riesgo extremadamente bajo de presentar reacciones sistémicas a nuevas picaduras. De 133 pacientes con reacciones locales mayores que experimentaron de nuevo 130 picaduras, sólo uno describió una reacción sistémica. Aunque el riesgo de reacción sistémica recurrente es menor con el paso del tiempo, algunos pacientes han experimentado reacciones sistémicas graves tras una picadura 20 años después.

La edad del paciente es un factor importante de cara al pronóstico. Un estudio de niños de edades comprendidas entre los 2 y los 16 años que habían experimentado sólo reacciones sistémicas cutáneas reveló que el riesgo de una reacción sistémica tras una nueva picadura era de un 9,2 % por picadura y de un 18,6% por paciente. Ninguna de las subsiguientes reacciones fue más grave que la reacción original. Las reacciones sistémicas en adultos tienden a ser más graves, con obstrucción de las vías respiratorias superiores y afectación cardiovascular, y tienen una menor probabilidad de remitir. En las pruebas de provocación deliberada con picadura, el índice de reacción es de un 30-60%.

La utilización de betabloqueantes contribuye a aumentar la gravedad de las reacciones a picaduras de insectos. Entre las reacciones idiosincrásicas a picaduras de insectos se encuentran síndrome de Guillain-Barré, encefalitis y nefritis. En algunos casos se produce una reacción parecida a enfermedad del suero entre siete y diez días después de la picadura. La mayoría de estos efectos están mediados por IgG, aunque se han documentado casos de urticaria de inicio tardío y enfermedad del suero mediados por IgE.

HIMENOPTEROS

Los insectos responsables de las reacciones alérgicas discutidas en este capítulo pertenecen al orden de los **Himenópteros (Tabla 2)**. Son casi exclusivamente de tipo social Aculateae, y de las superfamilias Apidae, Vespidae y Myrmecidae, en los cuáles el depósito de huevos está adaptado como un arma asociado a la glándula del veneno, el aparato del veneno es usado por estos insectos principalmente para paralizar a los animales que apresan. En el hombre lo utilizan como defensa exclusivamente.

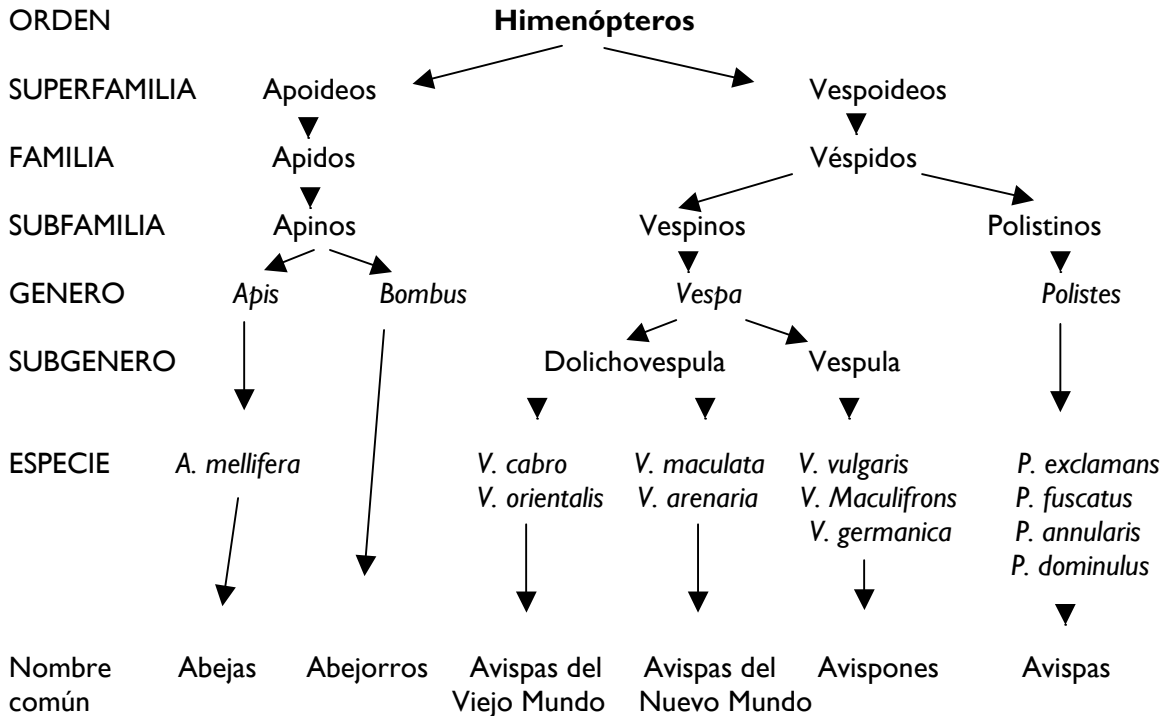
Taxonomía

Apidae

Los Apidae son divididos en el género *Apis mellifera* o, abeja de la miel, y *Bombus spp.*. La especie más significativa que causa reacciones alérgicas es sin duda la domesticada *Apis mellifera* (Honey Bee), varias razas de las cuáles son cultivadas por el hombre por todo el mundo para la producción de miel y la polinización de árboles frutales. Las diferentes razas son casi todas muy similares morfológicamente y en lo que respecta a sus venenos. Difieren en su capacidad de invernar y en su agresividad. Al contrario que el género *Bombus* y los Vespídeos, la abeja de la miel o común sobrevive en su nido durante todo el invierno. Las picaduras ocurren excepcionalmente en verano, invierno o días soleados, y son más frecuentes en primavera e inicio del verano. El aguijón de la abeja posee escotaduras laterales que, a modo de garfios, se anclan al tejido de la víctima perdiéndola junto

con parte del sistema digestivo por lo que la abeja sólo podrá picar una vez y después morirá. En España el género *Apis*, y su especie *Apis mellifera* es la única responsable de las reacciones alérgicas en nuestro país.

Tabla 2. Clasificación taxonómica de los Himenópteros



Vespidae

Los Véspidos se dividen en dos subfamilias Vespinae y Polistinae, que se distinguen principalmente por diferencias en la unión del tórax con el abdomen. El abdomen se vuelve rápidamente engrosado después de la cintura en Vespinae y más gradualmente en Polistinae.

Casi todos los véspidos de Europa Central son sin pelo y con el rasgo característico de bandas negras y amarillas en el abdomen. En ocasiones construyen sus nidos libres de colgaduras, por encima del suelo, otras veces nidifican en agujeros en el suelo o en árboles. Sus nidos están contruidos de un tipo de material que los propios véspidos producen, de madera masticada mezclada con su saliva. Ya que en los Véspidos solo las Reinas sobreviven después del invierno, los nidos alcanzan su pleno rendimiento en verano. Debido a ello la mayoría de picaduras suceden durante esta estación, el aguijón no permanece en el lugar de la picadura, y pueden realizar más de una picadura.

Vespinae se dividen en tres géneros: *Vespula* o *Paravespula* (Yellow Jacket), *Dolichovespula* y *Vespa* (Hornets). Debido al modo de vida y a su naturaleza más agresiva, también al mayor número de individuos dentro de los nidos las especies del género *Vespula* son sin duda más importantes para el hombre.

Las más importantes especies de este género en Europa son *Vespula germanica*, *Vespula vulgaris* y *Vespula rufa*. La *Vespula* construye sus nidos preferentemente bajo tierra. Sin embargo también se encuentran bajo los tejados o contraventanas. Viven la mayor parte en las cercanías de los seres humanos y se encuentran alrededor de alimentos como carnes, frutas caídas y dulces.

Morfológicamente los miembros del género *Vespula* se distinguen del género *Vespa* por su pequeño tamaño y del género *Dolichovespula* por la corta distancia entre sus ojos y la mandíbula superior. En el género *Dolichovespula* por el contrario, esta distancia sobre la cabeza es mayor. Las especies más importantes que existen en Europa de este género son *D. media*, *D. saxonica* y *D. sylvestris*. En América del Norte las especies *D. maculata* y *D. arenaria* son las más comunes. *D. media* y *D. maculata* son más grandes que la Yellow Jacket.

Este género construye sus nidos por encima de la tierra, en colgaduras sobre ramas de árboles. Al contrario que la *Vespula* raramente busca alimentos de los humanos y por esto tiene menos contacto con el hombre. Aunque es un género frecuente en Europa solamente representa un porcentaje muy pequeño de las reacciones alérgicas por picaduras de vespídos.

En el género *Vespa* encontramos el representante de mayor tamaño de todos los vespídos, *V. cabro* (European Hornet) la cuál construye sus nidos en troncos huecos de árboles. Cerca de sus nidos son bastante agresivos, sin embargo se acercan escasamente a las proximidades del hombre y restos de comidas, por lo tanto sus picaduras solamente se producen en la vecindad de los nidos.

El género Polistinae se encuentra distribuido universalmente. En climas templados sus nidos contienen un único panal, con pocos miembros generalmente, siendo en estos lugares de poca importancia alérgica. Pero en climas calurosos como el sur de USA y el área mediterránea construyen nidos con bastantes miembros, siendo en estas zonas frecuente su sensibilización. En USA las especies más importantes son *P. annularis*, *P. exlamans* y *P. fuscatus*. En Europa predominan *P. nimpha* y *P. dominulus*. En España *Vespula germanica* y *Polistes dominulus* son las especies más prevalentes.

La cantidad de veneno inyectado en el sujeto cuando es picado no es constante. Depende de la especie de insecto, la duración de la picadura (cantidad de tiempo en el que el aguijón permanece en el paciente), el modo por el cuál el aguijón es apartado y finalmente, la cantidad de veneno que hay en el saco del veneno antes de ser picado.

Las abejas normalmente pican una sola vez, pierden su aparato del veneno y mueren inmediatamente. El aparato del veneno permanece en la piel y puede impulsar veneno hacia al cuerpo del paciente por contracciones peristálticas durante un largo periodo de tiempo. Si el aguijón no es apartado con mucho cuidado, más veneno se introduce en el cuerpo cuando el saco es comprimido.

Los vespídos normalmente no pierden su aguijón y pueden picar varias veces sin producirse daños en su aparato del veneno. Dependiendo de si lo ha usado previamente con otros insectos o incluso personas su aguijón, la cantidad de veneno en su saco puede variar. Con abejas encontré valores bastantes constantes, alrededor de 59 ± 7 mg de proteína de veneno por picadura. Con vespídos observé significativamente menor cantidad de veneno, un promedio de alrededor de 1,7 a 5 mg. Sin embargo, los vespídos fueron capaces de picar hasta 7 veces seguidas. La cantidad de veneno inyectado varía entre 0,5-2,5 ml, y hubo también picaduras sin veneno inyectado. Después de las dos primeras picaduras la cantidad de veneno liberado decrece significativamente.

El veneno de himenópteros es una mezcla compleja de péptidos pequeños, aminas vasoactivas y proteínas. El veneno de las abejas contiene grandes cantidades de melitina, un péptido relativamente pequeño, muy tóxico y destructivo para las células. Contiene también una proteína, la fosfolipasa A, que es su principal factor alérgico, hialuronidasa y una fosfatasa ácida que también son alérgicos. Cerca de una tercera parte de los pacientes sensibles al veneno de las abejas tienen anticuerpos IgE específicos para melitina. Las sustancias que contiene el veneno de los vespídos son similares, aunque difieren en cantidades relativas. Entre las principales proteínas sensibilizantes de los vespídos se encuentran hialuronidasa, fosfolipasa A₁ y antígeno 5. Esta última proteína se ha clonado y secuenciado, y se han identificado dos formas que son antigénicamente similares, pero que difieren en un 23% de su secuencia, lo que indica que el antígeno 5 comparte homología con las proteínas de los tomates y de la hoja del tabaco. Existe una considerable reactividad alérgica cruzada entre los venenos de los vespídos, que es menor entre los venenos de vespídos y abejas.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las picaduras de himenópteros suelen causar reacciones locales. Las abejas pican cuando se las provoca o se las pisa, y tienen un aguijón con unas barbas laterales a manera de arpón que queda clavado, desprendiéndose del abdomen juntamente con el resto de las vísceras del insecto al levantar éste el vuelo. Los músculos del saco del veneno expulsan unos 50 μ l de veneno en la zona de la picadura en 203 minutos, provocando una característica reacción eritematosa, edematosa, dolorosa y pruriginosa. Tras la picadura se produce una sensación de ardor intenso que dura varios minutos, seguida de la formación gradual alrededor de la picadura de una zona blanca y un habón eritematoso cada vez mayor que persiste de dos a tres horas. Tras desaparecer el eritema, el prurito, la irritación y la sensación de calor pueden durar 24 horas. De entre los vespídeos, los más agresivos son los *yellow jackets* (*vespulas*) que pican sin provocación. Una persona puede también sufrir una picadura al tocar un nido de avispones o un panal de avispas. A diferencia de las abejas, los vespídeos no se desprenden de su aguijón. La reacción local producida por la picadura de vespídeos es similar o algo menor a la de la picadura de abejas.

Las reacciones sistémicas comprenden desde urticaria difusa a anafilaxia y son motivo de gran preocupación. La mayoría de personas que experimentan una reacción sistémica a la picadura de un himenóptero no ha sufrido previamente una. Las reacciones sistémicas por picadura de insecto afectan a personas de todas las edades, independientemente de que tengan o no antecedentes de atopia, y aunque son más habituales en pacientes menores de 20 años, la mayoría de muertes se registra entre adultos. La proporción de reacciones sistémicas a picaduras entre hombres y mujeres es de 2 a 1, lo que se atribuye a una mayor exposición de los primeros. Las reacciones alérgicas a picaduras de insectos son estacionales, siendo mayor la mortalidad durante los meses de abril a agosto y menor en el invierno. Las características patológicas de las muertes por picadura de himenópteros no se distinguen de las de anafilaxia fatal por otras causas. La principal causa de muerte en más de dos tercios de los casos son las obstrucciones del tracto respiratorio superior, seguidas de colapso cardiovascular y reacciones neurológicas. Se han observado síntomas de dolor torácico y arritmias sobre todo en pacientes con enfermedad arterial coronaria preexistente e hipertensión. Los pacientes tratados con betabloqueantes corren un mayor riesgo de experimentar reacciones graves tales como hipotensión y asístole intratables. Las reacciones sistémicas en niños y adolescentes a veces sólo son cutáneas, del tipo urticaria o angioedema. La mayoría de reacciones sistémicas graves y, en especial, las reacciones fatales se producen entre 30 y 60 minutos después de la picadura.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sensibilidad a la picadura de insectos se basa en la **historia clínica** del sujeto y en la demostración de la existencia de **anticuerpos IgE específicos contra veneno**, ya sea mediante pruebas cutáneas o por inmunoensayo. Las personas que han sufrido una reacción sistémica grave a himenópteros deberían someterse a una prueba cutánea al cabo de cuatro semanas; este tipo de prueba no está indicado para pacientes que sólo han tenido reacciones locales mayores. La realización de pruebas cutáneas con veneno es preferible a los inmunoensayos, porque hasta un 20 % de los pacientes que registran resultados positivos en las pruebas cutáneas, dan negativo en RAST. No obstante, el RAST puede ser positivo en un 10-15 % de los pacientes con pruebas cutáneas negativas. El RAST es útil para demostrar la presencia de anticuerpos IgE específicos, cuando los resultados de las pruebas cutáneas son ambiguos, cuando las pruebas cutáneas no pueden realizarse porque el sujeto está tomando medicación o sufre otras enfermedades, o como parte de una autopsia.

Las pruebas cutáneas se efectúan con los venenos de los himenópteros habituales en la región, primero con una prueba de Prick utilizando 0,1 μ g/ml, seguido de concentraciones intradérmicas cada vez mayores que oscilan entre 0,001 y 1,0 μ g/ml. Las concentraciones mayores de 1,0 μ g/ml provocan reacciones irritativas y, por tanto, no distinguen a los sujetos sensibles de los no sensibles. Algunos investigadores utilizan una prueba diagnóstica de provocación con picadura como prueba

final para detectar sensibilidades a picaduras de insectos, dado que de los que tienen antecedentes de anafilaxia y dan positivo en las pruebas cutáneas con veneno, sólo un 50 % describe reacciones sistémicas a una picadura de provocación y éstos serían los que se trataran, pero debido al riesgo de presentar reacciones severas no es útil en la rutina diaria. El riesgo de sufrir una nueva reacción sistémica a la picadura de un insecto tras una reacción sistémica previa es del orden de un 40-60 % en pacientes con sensibilidad IgE demostrada. Las reacciones tienden a ser constantes, es decir, tienden a ser similares tras nuevas picaduras.

TRATAMIENTO

Para mitigar la absorción de veneno, debe extraerse el aguijón, si ha quedado clavado, y aplicar hielo o compresas frías. La sensación de picor puede reducirse administrando antihistamínicos.

Las reacciones locales mayores se tratan con antihistamínicos, aplicación de hielo, elevación de la extremidad afectada y, ocasionalmente, con la administración de corticosteroides durante un breve período de tiempo. La mayoría de muertes por picadura de insecto se registra a los 60 minutos de producirse la picadura, por lo que todas las personas que corran el riesgo de reacciones sistémicas repetidas deben aprender a tratarse de forma inmediata con Adrenalina inyectable, actualmente en presentación autoinyectable (Adreject®, de 0,3cc para adultos y 0,1cc para niños). Conviene también llevar pulseras de identificación. La mejor medida profiláctica es evitar el contacto con el alérgeno y ello supone reducir al mínimo el riesgo de exposición, utilizar repelentes para insectos y no llevar ropas de colores brillantes ni perfumes cuando se esté al aire libre.

La **Adrenalina** es el medicamento de elección en caso de una reacción sistémica por picadura de himenópteros, vía subcutánea o mejor vía intramuscular. Los pacientes con riesgo de reacción severa o previo a la inmunoterapia deben llevar un kit de adrenalina, o bien la adrenalina precargada Adreject®, para utilizar en caso de nueva repicadura, y luego acudir al centro de urgencia más cercano. Para las reacciones locales los antihistamínicos y el hielo suelen aliviar los síntomas, aunque a veces son necesarios los corticoides orales o parenterales.

La **inmunoterapia** con veneno purificado reduce el riesgo de ulteriores reacciones sistémicas de un 40-60% a menos de un 2%. Para iniciar la inmunoterapia con veneno, puede utilizarse una técnica *rush* modificada, es decir una pauta rápida que puede variar de 1 día a pocas semanas, y siempre en unidades de inmunoterapia especializada u hospitalaria. Sólo deben tratarse las personas con antecedentes de reacciones sistémicas en las que se haya demostrado la presencia de anticuerpos IgE específicos. Los niños que sólo experimenten reacciones cutáneas leves (urticaria y/o angioedema) no necesitarían ser tratados, pero dependen de su riesgo de exposición. La inmunoterapia con veneno no está indicada en pacientes que sólo hayan experimentado una reacción local severa o no mediada por IgE. Las pautas de inmunoterapia se aplican en medio hospitalario, dado el potencial riesgo de reacciones sistémicas que se puedan producir durante su instauración.

REFERENCIAS

Cohen SG, Bianchine PJ. Hymenoptera, hypersensitivity, and history: A prologue to current day concepts and practices in the diagnosis, treatment and prevention of insect sting allergy. *Ann Allergy* 1995;74:198-217.

Mueller UR. Insect sting allergy. 1990 New York: Gustav Fischer, Verlag.

Golden DB, Marsh DG, Sobotka AK, Friedhoff L, Szkió M, Valentine M, Lichtenstein LM. Epidemiology of insect venom sensitivity. *JAMA* 1989; 262: 240-44.

Reisman RE. Insect stings. *N Engl J Med* 1994; 331: 523-7.

ENFERMEDADES PROFESIONALES ALÉRGICAS: ASMA OCUPACIONAL.

Javier Fernández

Introducción

Mecanismos y agentes etiológicos

Clínica y diagnóstico

Tratamiento y prevención

INTRODUCCIÓN

Asma ocupacional se define como el asma causado por los agentes y las condiciones ambientales relacionados con el trabajo. Junto con las Rinitis y las Neumonitis por hipersensibilidad constituyen las tres primeras causas de enfermedades respiratorias ocupacionales.

El asma ocupacional (AO) es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas que produce una obstrucción reversible al flujo aéreo, en este caso debido a la exposición ambiental a polvos, gases, vapores o humos en lugar de trabajo. Y se pueden distinguir dos subtipos, aquel AO con periodo de latencia hasta que se desarrollan los síntomas, y que incluye todos los de etiología inmunológica, y aquel que se presenta sin periodo de latencia, que se conoce mejor por Síndrome de disfunción reactiva de las vías aéreas (SDRVA).

MECANISMOS Y AGENTES ETIOLÓGICOS

Se conocen más de 250 agentes causantes de AO, aumentando cada día según se van descubriendo y reconociendo nuevas sustancias y causas de AO. Se calcula una prevalencia en España del 6 al 9% y representa más de un 75% de todas las enfermedades profesionales. Pero estas estadísticas minusvaloran la prevalencia e incidencia debido a dos factores, uno a que muchos de los enfermos abandonan antes el trabajo sin reconocerse como enfermedad profesional, de tal forma que en el puesto de trabajo solo quedan los más “sanos”. Y en segundo lugar a las dificultades para su reconocimiento como enfermedad profesional, tanto inherentes al diagnóstico como a los problemas sociales y burocráticos que acarrea el diagnóstico de AO.

En la tabla 1 se pueden distinguir los agentes causales de AO en función de mecanismo patogénico, bien sea IgE dependiente, y por tanto hipersensibilidad tipo I (ver capítulo 3), bien IgE independientes o por otros mecanismos inmunológicos como el tipo celular en el que interviene la hipersensibilidad tipo III y IV, y causantes del SDRVA cuyo mecanismo es de toxicidad aguda, pero que sus efectos sobre la vía aérea duran en el tiempo.

Existen una serie de factores que influyen en la respuesta de sujeto al agente causal y que en ocasiones determina el que se presenten síntomas o no. La exposición, el tabaco, la atopia y cierta predisposición genética son los factores que más influyen en la respuesta al agente causal. Así por ejemplo, en una exposición aguda a gases irritantes como en un incendio, el tiempo de exposición va a ser determinante de la aparición del SDRVA o la atopia en relación con los agentes causales de alto peso molecular, como granos, o ácaros de depósito, etc.

CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

Dando por sentado que en la mayoría de los casos existe un periodo de latencia, que puede variar de semanas a años la clínica se puede presentar de forma insidiosa con patrón variable, es decir

que la clínica de asma puede mejorar por la noche, o los fines de semana o no mejorar del todo con el descanso semanal, complicando la relación del asma con el lugar de trabajo. Por ello es muy importante establecer las circunstancias de inicio y severidad de los síntomas de asma y su relación temporal así como el curso dentro y fuera del trabajo, sirviendo la historia clínica más para excluir que para confirmar el AO.

Además de la exploración física, las pruebas objetivas de diagnóstico, que incluyen las pruebas cutáneas (PC), la mayoría de las veces para descartar atopia, con los alérgenos comunes, que a veces se encuentran en el trabajo, como los ácaros del polvo o los epitelios de animales. La IgE específica ayuda en ocasiones a las PC, aunque suelen ser menos sensibles. En la mayoría de las ocasiones los alérgenos ocupacionales, especialmente los de bajo peso molecular son difíciles de conjugar con proteínas (carrier) y por tanto no están fácilmente disponibles en el mercado.

La determinación del estado funcional del paciente por medio de Pruebas de Función respiratorias, o de su grado de hiperreactividad por medio de los tests de metacolina u otros similares (frío, histamina), ayudan a confirmar el diagnóstico de Asma, pero para establecer su relación temporal con el trabajo se utilizan los medidores de mano del Pico-flujo o Peakflow en inglés (PF), medidos varias veces a lo largo del día y de varias semanas dentro y fuera del trabajo. Este sencillo método es bastante fiable, aunque a veces la falta de cumplimiento correcto o en algún caso malintencionado impide su utilización como método diagnóstico eficaz en el AO.

Tabla I. Algunas causas de Asma ocupacional

Mecanismo	Agente causal	Ocupación	
IgE-dependiente, alto peso molecular	Alimentos (Huevo, caseína)	Industria alimentaria que utiliza huevo, leche o derivados.	
	Acaros de depósito	Industria de los silos, granjeros.	
	Cereales	Panaderos, molineros.	
	Enzimas: A-Amilasa, B.subtilis	Panaderos, industria farmacéutica, industria de los detergentes.	
	Látex	Trabajadores sanitarios	
	Maderas tropicales	Carpinterías, aserraderos, etc.	
	Orinas y epitelios de animales	Veterinarios, trabajadores de animalarios, zoológicos, etc.	
	Plantas ornamentales	Floristerías, jardineros, trabajadores de invernaderos.	
	Proteínas de pescado	Industria de la pesca.	
	Psylum	Industria farmacéutica, enfermeras.	
	Vegetales frescos	Horticultores, amas de casa.	
	IgE-dependiente bajo peso molecular	Ácido anhídrido	Industria de plásticos y resinas epóxy.
		Cloramina	Industria química y de bebidas.
Sales de persulfato		Peluqueras.	
Colorantes		Industria textil.	
Posiblemente inmunológico	Colofonia	Industria electrónica y de ordenadores, soldadores, etc.	
	Cobalto	Trabajadores del metal y diamantes.	
	Isocianatos	Industria de Poliuretanos, pintores y de espuma-relleno.	
	Madera de cedro	Carpinterías, aserraderos, etc.	
No inmunológico	Sales de diazonium	Fotocopistas.	
	Acido acético	Trabajadores de hospitales.	
	Cloro	Industria química y del papel.	
	Humo	Bomberos y policías.	
	Sulfuro	Minas de pirita.	

Solamente en casos investigación o conflicto en cuanto a que existan diferentes alérgenos en el mismo medio de trabajo se recurre al test de provocación bronquial específico. No obstante se requieren equipos sofisticados no disponibles en cualquier ciudad. La inhalación del alérgeno o la exposición a los agentes causales inducen una respuesta inmediata o tardía o dual, y a veces una respuesta severa exagerada y continua, por lo que se necesitan personal entrenado en el manejo de estos pacientes.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

El mejor tratamiento es la evitación del agente causal por traslado de puesto de trabajo, pero incluso en el 60 % de los sujetos trasladados a los 2 años todavía pueden persistir síntomas.

El tratamiento del episodio agudo es igual que el tratamiento del Asma descrito en el capítulo 10. En el tratamiento a largo plazo, en los casos en que se pueda poner una vacuna, se debe de intentar antes de retirar al paciente de su profesión, por ejemplo alergia al gato en veterinario. No obstante esto no suele ser habitual.

Destacan 2 factores predisponentes a tener en cuenta en la prevención del asma ocupacional. El primero es la atopia, que incrementa el riesgo de padecer AO en los sujetos atópicos con pruebas cutáneas positivas y que utilicen en su trabajo alérgenos de alto peso molecular, por ejemplo animales de laboratorio. Mientras que no se incrementa el riesgo con los alérgenos de bajo peso molecular, como los isocianatos. El segundo es el tabaco que se ha encontrado asociado a AO en trabajadores expuestos a sales de platino, grano de café, etc. La explicación vendría dada porque el humo del tabaco dañaría el epitelio bronquial y permitiría el acceso a las células inmunocompetentes de los alérgenos a que están expuestos.

Por otra parte las propiedades físico-químicas de las sustancias inhaladas, la duración y la intensidad de la exposición son elementos importantes en el desarrollo de sensibilización a los agentes causales de AO. En este apartado las medidas higiénico sanitarias y de prevención de riesgos laborales distan mucho de ser las correctas y de aplicarse adecuadamente en la mayoría de los trabajos, especialmente en la industria sumergida.

REFERENCIAS

Pepys J.: Historical aspects of occupational asthma. In Bernstein IL, et al editors: Asthma in the workplace, New York, 1993, Marcel Dekker.

Cartier et al.: Guidelines for bronchoprovocation on the investigation of occupational asthma. *J. Allergy Clin Immunol*, 1990; 84: 823-9

Brooks SM, et al.: Reactive airways dysfunction syndrome (RADS); persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. *Chest*, 1985; 88: 376-84.

Quirce S, & Sastre J. Review article: Occupational Asthma. *Allergy*, 1998; 53:633-641.

TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS. INMUNOTERAPIA ESPECÍFICA

Purificación Gonzalez

Introducción

Fármacos:

Antiinflamatorios

Broncodilatadores

Antihistamínicos

Alfa-adrenérgicos

Inmunoterapia específica

Tratamiento preventivo

INTRODUCCIÓN

En este capítulo se analizan las distintas medidas terapéuticas para el control de las enfermedades alérgicas. Se describen inicialmente los preparados farmacológicos disponibles (antiinflamatorios, broncodilatadores, antihistamínicos, anticolinérgicos) y en segundo lugar se aborda el tratamiento etiológico de dichos procesos alérgicos como es la inmunoterapia específica con alérgenos. También se describen someramente los principios elementales del tratamiento preventivo descrito parcialmente en otros capítulos, completándose así los tres pilares fundamentales del tratamiento de las enfermedades alérgicas, prevención, tratamiento farmacológico e inmunoterapia específica.

FARMACOS

A.- Fármacos antiinflamatorios

I.- CROMOGLICATO SÓDICO

Se trata de una sal disódica derivada del ácido carboxílico (cromona), que prácticamente no presenta absorción intestinal, por lo que se administra casi exclusivamente por vía inhalatoria, y solo por vía oral a altas dosis en el tratamiento preventivo de la alergia alimentaria.

Se utiliza en clínica por su acción preventiva del asma bronquial, aunque el **mecanismo de acción** es objeto de debate. Se sabe que ejerce un efecto antiinflamatorio al inhibir múltiples células tales como: mastocitos, macrófagos, eosinófilos y monocitos. Esta acción parece estar mediada a través de la regulación de los canales del cloro.

Uno de los efectos clínicos más importantes del cromoglicato es la capacidad de suprimir la respuesta inmediata y tardía después de la provocación bronquial con alérgenos. Además previene el asma de esfuerzo y el desencadenado por agentes inespecíficos (SO_2 , aire frío, bradicinina).

Está **indicado** en el tratamiento de mantenimiento del asma, pues reduce los síntomas y la frecuencia de las crisis, siendo la principal indicación el asma alérgico infantil leve-moderado. No obstante es mucho menos efectivo que los corticoides inhalados, y hoy en día, casi no se utiliza, quedando solo la fórmula por vía inhalatoria MDI (Metered-dose inhaler).

Dada la escasa absorción sistémica, los **efectos secundarios** son muy infrecuentes y cuando se presentan son de carácter leve y transitorio: irritación faríngea, tos, sequedad de boca. Muy

raramente se han descrito reacciones graves de broncoespasmo, que ocurren de forma inmediata tras la inhalación del fármaco.

II.- NEDOCROMIL SODICO

Presenta una estructura química similar al cromoglicato, aunque es cuatro a diez veces más potente que dicho fármaco, con el que comparte además **mecanismo de acción**, aunque el nedocromil también actúa sobre la proteínquinasa C y reduce la secreción de diversas citocinas y otros mediadores (LTB 4 y 5-HETE). Así mismo ejerce cierta acción neuromoduladora, ya que inhibe las terminaciones sensoriales tipo C del bronquio.

El nedocromil inhibe también el broncoespasmo inducido por una variedad de estímulos: adenosina, SO₂ y por el ejercicio físico; además atenúa la tos inducida por el ácido nítrico, por esta razón está indicado en la tos refractaria asociada a hiperreactividad bronquial y/o asma. Previene así mismo la respuesta inmediata y tardía que siguen a la provocación con alérgenos.

La principal **indicación** del nedocromil es el asma leve-moderado en formula MDI. Se debe considerar su administración en las fases iniciales del asma. Su utilización a largo plazo mejora los síntomas clínicos, la función respiratoria y disminuye la hiper-respuesta bronquial en asmáticos adultos. No obstante, nedocromil no superaba en mucho al placebo en uno de los más extensos estudios publicado en Lancet, en el 2000, por el Childhood Asthma Management Program.

El tratamiento con nedocromil raramente se asocia a **efectos adversos** importantes aunque a veces los enfermos pueden referir: cefalea, mareo, náuseas, irritación orofaríngea.

III.- CORTICOIDES

Debido a sus propiedades antiinflamatorias los corticoides (CE), siguen siendo fármacos esenciales en el tratamiento de los procesos alérgicos, sobre todo inhalados.

El **mecanismo de acción** es complejo, ya que actúan sobre la mayoría de las líneas celulares del organismo. Los CE son moléculas lipofílicas, que una vez que atraviesan la membrana celular, se unen al receptor intracitoplásmico, para después alcanzar el núcleo celular donde actúan regulando la transcripción genética, como consecuencia de lo cual:

- reducen la migración de las células inflamatorias, al disminuir la formación de citocinas y moléculas de adhesión, factores que mantienen la inflamación crónica.
- disminuyen la permeabilidad vascular.
- aumentan la expresión de los receptores beta-adrenérgicos en el músculo liso bronquial.
- disminuyen la supervivencia de eosinófilos y otras células.

Sin embargo, el uso regular y prolongado de CE sistémicos se asocia a una variedad de **efectos adversos** tales como supresión del eje hipotálamo-hipofisario, obesidad, retraso del crecimiento, hiperlipidemia, hiperglucemia, osteoporosis, atrofia cutánea, fragilidad vascular, miopatía proximal, catarata subcapsular posterior etc.. Estos efectos se pueden reducir con pautas cortas y a días alternos y en especial utilizando la vía tópica o inhalada.

La aparición de los **CE INHALADOS** (CEI) en el tratamiento del asma bronquial ha supuesto un gran avance ya que reducen la inflamación bronquial con mínimos efectos secundarios. Constituyen el tratamiento de elección en el asma moderado y severo, si bien en este último caso puede ser preciso el uso de la vía sistémica, sobre todo en las reagudizaciones. Existen varios preparados disponibles por vía inhalada, tales como: dipropionato de beclometasona, budesonida y fluticasona, presentando pocas diferencias entre ellos en cuanto a potencia.

Tras el uso prolongado se puede observar candidiasis orofaríngea, disfonía y tos irritativa, si bien estos efectos se pueden reducir mediante el uso de cámaras espaciadoras o sistemas de inhalación de polvo seco.

Los **efectos adversos** de carácter sistémico tales como supresión de la función suprarrenal, retraso del crecimiento y osteoporosis están muy relacionados con la dosis. En la infancia dosis de 400 mcg/día inhalados durante un periodo de 4 años no producen retrasos en el

crecimiento en niños asmáticos en edad escolar. Para la supresión de la función suprarrenal, parece que se precisan dosis superiores a 2000 mcg/día durante largos periodos de tiempo.

También en la **Rinitis alérgica**, los corticoides intranasales son muy eficaces, sobretodo si se aplican antes de la exposición al alérgeno.

B.- Fármacos broncodilatadores

I.- AGENTES SIMPATICOMIMETICOS

Los agonistas alfa o beta-adrenérgicos son derivados de la Noradrenalina, siendo la adrenalina el más antiguo de estos fármacos, fármaco que sigue siendo el tratamiento de elección en el shock anafiláctico.

Los **AGONISTAS BETA ADRENERGICOS**, que se utilizan en patología alérgica son los derivados beta 2, cuyo principal efecto es la broncodilatación por relajación del músculo liso bronquial. Otras acciones son la disminución de la fatiga diafragmática y el aumento del aclaramiento mucociliar. A pesar de la selectividad hacia el receptor beta-2 estos fármacos poseen cierta actividad beta-1, sobretodo cuando se administran dosis altas, lo que origina **efectos adversos** tales como: temblor muscular, hipertensión arterial, taquicardias y diversas arritmias, más frecuentes en personas de edad y en cardiópatas. Otros efectos son: ansiedad, irritabilidad, insomnio, hipokaliemia, hiperglucemia.

Los más usados por su selectividad beta- 2 son salbutamol y terbutalina, cuya vida media es de 3-6 horas. Además se encuentran disponibles los beta agonistas denominados de larga duración: salmeterol y formoterol cuya acción alcanza las 12 horas.

La vía de administración idónea es la inhalada, ya que se asocia con un bajo riesgo de aparición de efectos adversos, siendo estos más frecuentes tras la administración oral y sobretodo parenteral.

El uso prolongado de estos fármacos puede conducir al desarrollo de **tolerancia**, que se desarrolla habitualmente para los efectos adversos y en menor grado para los terapéuticos, sin embargo la administración de CE restaura rápidamente la respuesta a los beta 2 agonistas.

Los fármacos beta-agonistas son el **tratamiento de elección** del broncoespasmo, tanto en el asma crónico como en cuadros agudos, así como del asma de esfuerzo. Sin embargo su uso no evita la necesidad de administrar fármacos antiinflamatorios en el manejo del asma (cromoglicato/nedocromil sódico, corticoides), que constituyen el tratamiento “de mantenimiento” de la enfermedad asmática.

Según diversos estudios el **uso regular** de beta 2 agonistas puede producir un incremento de la hiperreactividad bronquial, por ello hoy día se recomienda más su uso a demanda. Es importante tener en cuenta además que los pacientes deben ser correctamente instruidos sobre el manejo de los diversos dispositivos de inhalación, especialmente los niños y las personas de edad.

II.- TEOFILINAS

Constituyen uno de los grupos farmacológicos más usados y estudiados en el tratamiento de la enfermedad asmática, si bien a partir de los años 80, la demostración de su estrecho margen terapéutico y la aparición de otros fármacos más potentes y seguros dio lugar a que su papel en el manejo del asma fuese cuestionado.

El **mecanismo exacto** de acción no es bien conocido, aunque se sabe que inhiben la fosfodiesterasa de forma no selectiva y los receptores de la adenosina, además en los últimos años se ha demostrado que tienen cierta acción inmunomoduladora. Su capacidad de mejorar la contractilidad del diafragma favorece el uso en el EPOC.

Se pueden administrar por vía oral o intravenosa, siendo el **metabolismo** fundamentalmente hepático. Los factores que alteran la vida media son múltiples tales como la insuficiencia cardiaca, hepática, procesos febriles, hipotiroidismo, que actúan inhibiendo su

metabolismo, por tanto en estas circunstancias se debe reducir la dosis del fármaco. En fumadores y en el hipertiroidismo en cambio, el metabolismo está acelerado.

Existen una serie de fármacos que disminuyen la tasa de eliminación tales como: cimetidina, anticonceptivos orales, ciprofloxacino, disulfiram, eritromicina, mientras que la carbamacepina, rifampicina y fenobarbital lo aumentan.

Es bien conocido el estrecho **margen terapéutico** que presentan las teofilinas (10-20 mg/l), por lo que es conveniente realizar determinaciones periódicas de la teofilinemia para realizar ajuste de la dosis cuando sea preciso. Los preparados de liberación retardada proporcionan concentraciones estables y se asocian con una mejor tolerancia, aunque hay grandes diferencias en cuanto al grado de absorción entre los diversos preparados.

Los **efectos secundarios** pueden aparecer con niveles plasmáticos dentro del rango terapéutico, si bien en estas circunstancias suelen ser leves y transitorios (nauseas, diarrea, temblor, nerviosismo). La aparición de efectos adversos se incrementa con niveles plasmáticos elevados, aunque no siempre existe una relación predecible. Con niveles superiores a 20 mg/l la frecuencia y severidad de los efectos secundarios es elevada, pudiendo aparecer: arritmias, hipokaliemia, convulsiones.

Hoy en día y según el Consenso para el manejo del asma, la principal **indicación** de las teofilinas es en el tratamiento crónico del asma severo que no se controla con dosis altas de esteroides inhalados y/u orales. En las crisis asmáticas, la mayoría de los investigadores opina que se deben administrar cuando el paciente no responde de manera adecuada a los beta-agonistas y corticoides sistémicos en las crisis de asma severas.

III.- ANTICOLINERGICOS

Son fármacos utilizados clásicamente en el manejo del asma, están disponibles por vía inhalada el bromuro de ipratropio y , el más reciente bromuro de tiotropio, que derivan de la atropina.

Actúan inhibiendo el tono intrínseco vagal, mediante el bloqueo competitivo de la acetilcolina a nivel bronquial. Además inhiben el efecto broncoconstrictor inducido por distintos irritantes pero no presentan un efecto significativo sobre el broncoespasmo inducido por la provocación alérgica , ni por el ejercicio.

El bromuro de ipratropio se **utiliza** como tratamiento coadyuvante de la EPOC. En el asma puede ser útil en pacientes ancianos que presentan un componente de obstrucción crónica de las vías aéreas.

C.-Antihistaminicos

Desde su introducción en la década de los 50 estos fármacos son uno de los grupos terapéuticos más usados en la actualidad. Aunque con acciones similares, se trata de compuestos químicamente diferentes. En general se absorben rápidamente después de la administración oral y proporcionan una mejoría de los síntomas a los 30 minutos.

Los antihistamínicos HI útiles clínicamente, se desarrollaron en los años 40 algunos de los cuales, como clorfeniramina, ciproheptadina, clemastina, se siguen utilizando en la actualidad. Estos antagonistas **clásicos**, no son selectivos del receptor HI de la histamina e inducen una serie de respuestas dopaminérgicas, serotoninérgicas y colinérgicas, presentando además capacidad de atravesar la B.H.E. lo que origina una serie de efectos adversos.

En los años 80, se introdujeron los antihistamínicos de **2ª generación**, con baja liposolubilidad, lo que se tradujo en una importante disminución de los efectos secundarios. Los primeros aprobados fueron terfenadina y astemizol y posteriormente se introdujeron mequitacina, cetericina, loratadina, ebastina, azelastina, rupatadina y desloratadina por la aparición de efectos arritmogénicos en los 3 primero. En los últimos años además han sido comercializados levocabastina yazelastina, para aplicación tópica: ocular y nasal.

Algunos antihistamínicos de 2ª generación, además de su acción antagonista H1, inhiben la liberación de ciertos mediadores, así: la loratadina inhibe la liberación de histamina, PAF y PGD2 . La cetiricina además de este efecto, disminuye la infiltración celular de la vía aérea.

Las **indicaciones clínicas** son: rinitis alérgica, conjuntivitis, urticaria y dermatitis atópica. Son particularmente efectivos en el prurito oculo-nasal, lagrimeo, fotofobia, rinorrea y estornudos, sin embargo su efecto sobre la obstrucción nasal es menos pronunciado.

En la urticaria crónica actúan rápidamente sobre el prurito; las pápulas y el edema desaparecen más lentamente. Son útiles así mismo en el shock anafiláctico, pero no en el angioedema hereditario, ya que en esta situación el mecanismo de acción es independiente de la histamina. En el **asma bronquial** el papel de los antihistamínicos es controvertido, si bien parece que algunos, como la cetiricina pueden tener un efecto beneficioso en el asma de tipo alérgico.

Los **efectos secundarios** descritos con los antihistamínicos clásicos, tales como sedación, somnolencia, disminución de la atención, debilidad, aumento del apetito, visión borrosa, etc.. prácticamente no se observan con los nuevos antihistamínicos a las dosis recomendadas, si bien algunos no están totalmente exentos de riesgos. Se ha comunicado que terfenadina y astemizol pueden producir un aumento del riesgo de arritmias, efecto en el que influye la sobredosificación y la interacción con otros fármacos (macrólidos, antifúngicos) y la presencia de insuficiencia hepática.

La selección del antihistamínico ideal se debe basar en una serie de factores tales como: eficacia, cardiotoxicidad, interacciones farmacológicas, sedación, edad del paciente, pauta de administración e inicio de acción.

D.- Derivados alfa-adrenergicos

Se usan como fármacos descongestionantes en la rinitis, debido a su efecto vasoconstrictor, si bien el uso prolongado origina un efecto rebote en la congestión nasal, potenciando la cronificación de los síntomas. Los más usados son efedrina nafazolina, fenoxazolina, oximetazolina etc... además existen diversos preparados por vía oral asociados a antihistamínicos. Estos fármacos se deben usar con precaución en los pacientes hipertensos, cardiopatas o en los que reciben tratamiento antidepressivo.

INMUNOTERAPIA ESPECIFICA

La inmunoterapia específica (ITE) con alérgenos consiste en administrar dosis progresivamente crecientes de material alérgico al que el paciente está sensibilizado con el objetivo de incrementar la tolerancia a dicho alérgeno, siendo en la actualidad **el único tratamiento etiológico de las enfermedades alérgicas**.

Fue Noon en 1911 el primer investigador que utilizó este tipo de tratamiento en enfermos que padecían “fiebre del heno”. Desde entonces la ITE ha experimentado grandes cambios basados en el mejor conocimiento de los mecanismos inmunológicos, en la caracterización de los diversos alérgenos así como en la estandarización de los mismos.

El **mecanismo de acción** no es completamente conocido, si bien se observa que tras el tratamiento se producen una serie de cambios tales como:

- Aumento de los niveles de IgG y regulación de la IgE específica
- Disminución en el infiltrado celular bronquial y de la degranulación de mastocitos y eosinófilos.
- Cambio en el perfil de citocinas segregadas por los linfocitos.

Sin embargo estas modificaciones no siempre se correlacionan con la mejoría clínica y su significado clínico todavía no se alcanza.

Indicaciones

La ITE es el tratamiento etiológico de las enfermedades alérgicas, siendo las condiciones óptimas:

Criterios americanos

- Asma alérgico por sensibilización y clara asociación con alérgenos inhalantes, no evitables y con tratamiento poco efectivo.
- Rinitis alérgica que no se controla con poca medicación, la ITE parece prevenir la aparición de asma.

Criterios europeos

- Rinitis o asma por alérgenos con los que se haya demostrado eficacia clínica
- Con sensibilidad a alérgenos que no sea posible evitar.
- Se necesite tratamiento farmacológico diario por largos periodos de tiempo.

Además, en caso de otros alérgenos:

- Aparición de reacción sistémica tras picadura de himenópteros (abeja, avispa), lo que constituye una indicación absoluta.

La identificación de los pacientes que más probablemente se beneficiarán de la ITE, implica la demostración de un mecanismo IgE junto con una historia clínica compatible con los datos de laboratorio. Además se debe realizar una valoración de la relación beneficio / riesgo en ciertos pacientes.

La ITE se debe comenzar en estadios iniciales de la enfermedad, lo que significa en una edad temprana en la mayoría de los pacientes, pero no es óbice para el inicio a cualquier edad.

Las circunstancias en las que la ITE está contraindicada, se recogen en la tabla I

La vía de administración es subcutánea, aunque se han propuesto otras vías como sublingual, nasal, oral, bronquial, sin embargo los estudios controlados con placebo todavía son escasos, aunque han demostrado claramente su eficacia.

Tabla I. Contraindicaciones de la inmunoterapia específica.

ABSOLUTAS

Enfermedades autoinmunes o malignas
 Cuando está contraindicada la adrenalina (enfermedad coronaria, hipertensión severa)*
 Pacientes que reciben beta-bloqueantes (Valoración del riesgo beneficio)*
 Paciente no colaborador

RELATIVAS

Niños menores a 5 años *
 Embarazo (No iniciarla)
 Asma grave y mal controlado
 Dermatitis atópica severa.

* Hoy en día, otras formas de administración como la sublingual podrían emplearse sin tanto riesgo como la inmunoterapia parenteral y en niños más pequeños.

Tipos de extractos:

- **Acuosos:** el alérgeno se degrada rápidamente y los efectos adversos son más frecuentes, excepto utilizados por vía sublingual.
- **Depot:** el alérgeno se libera de forma retardada, hecho que permite espaciar la frecuencia de las dosis, siendo los efectos secundarios más infrecuentes.
- **Modificados:** con el objeto de reducir la alergenidad, el extracto ha sido sometido a modificaciones químicas, pero se precisan más estudios que evalúen la eficacia de estos preparados, que por otra parte son muy utilizados por su seguridad.

Pauta de administración:

Existen dos pautas habituales de administración:

- **Preestacional,** utilizada en la sensibilización a pólenes, se comienza el tratamiento unos meses antes de la primavera y al llegar esta se suspende.
- **Perenne:** Se puede comenzar en cualquier época del año siempre que el paciente esté estable, se utiliza en la sensibilización a ácaros, hongos y veneno de himenópteros.

En ambos casos la ITE consta de una **fase de iniciación**, en la que se administran dosis crecientes de alérgeno (hoy en día esta fase está en revisión, intentando acortarla y poniendo varias dosis por sesión, que se conoce como tipo cluster o racimo) y una **fase de mantenimiento** durante la cual la máxima dosis tolerada se repite a intervalos de 21- 30 días (con los extractos depot). En las vacunas sublinguales el mantenimiento se repite diariamente o a días alternos.

La duración del tratamiento no está establecida de forma reglada por la falta de métodos objetivos de mejoría diferentes de la mejoría clínica comúnmente utilizada, en general se acepta que se debe mantener durante mínimo 3 años y máximo 5 años. Y uno de los mayores problemas es la tendencia del sujeto alérgico o atópico a sensibilizarse a nuevos alérgenos, los que obliga a nuevos tratamientos que parecen interminables para el paciente.

Monitorización de la seguridad de la ITE:

Antes de la administración de cada dosis se debe interrogar al paciente sobre su estado general y alérgico con el fin de evitar la administración en circunstancias que pueden elevar el riesgo de reacción adversa (reagudización del asma, presencia de procesos infecciosos respiratorios etc.).

Los **efectos secundarios** pueden ser:

-**Locales:** No es infrecuente la aparición de zonas de induración en el lugar de inyección, que pueden tener un inicio inmediato o tardío; generalmente no precisan tratamiento; si son muy molestas se puede aplicar hielo localmente y un antihistamínico oral.

- **Sistémicos:** consistentes en urticaria, angioedema, rinitis, asma, incluso shock anafiláctico. Las reacciones más intensas aparecen en la primera media hora, siendo este periodo de tiempo el que debe permanecer el paciente en la consulta bajo supervisión médica tras la administración de cada dosis. El tratamiento es similar al del shock anafiláctico (adrenalina, corticoides, antihistamínicos).

Las reacciones sistémicas no suelen ser frecuentes y pueden ocurrir por varias razones: error en la dosificación, inyección intravenosa accidental, elevada sensibilidad del paciente, por lo que se aconseja la permanencia en observación de 30 minutos tras la administración de una dosis.

Ante cualquier reacción severa o locales severas repetidas conviene que el paciente sea revisado por el alergólogo que indico la inmunoterapia específica, con objeto de modificar o suspender la pauta de administración.

Los últimos avances en el campo del tratamiento de la alergia están centrándose en los siguientes objetivos:

- Síntesis de análogos peptídicos conteniendo una estructura similar a la región de la IgE que se une al receptor del mastocito o basófilo. Actuarían pues como péptidos agonistas competitivos para el receptor de la IgE (FcεRI).
- Tratamientos antiinflamatorios dirigidos a inhibir la adhesión leucocitaria al endotelio vascular.
- Tratamientos dirigidos a modificar el desequilibrio TH1/TH2. Datos muy recientes apoyan que la IL-10, que habitualmente se considera una terapia potencial para enfermedades inflamatorias mediadas por linfocitos T_{H1}, también puede ser útil en el tratamiento de procesos inflamatorios mediados por linfocitos T_{H2}, al ser capaz de prevenir la acumulación de eosinófilos activados en los órganos diana.

TRATAMIENTO PREVENTIVO

La prevención de las enfermedades alérgicas se puede dirigir a cualquiera de los tres estadios en que se puede dividir la sensibilización alérgica.

- Prevención primaria, bloqueando la sensibilización IgE.
- Prevención secundaria, evitando la expresión de la enfermedad a pesar de que exista sensibilización IgE.
- Prevención terciaria, suprimiendo los síntomas cuando ya hayan aparecido estos.

En la **prevención primaria** se deben identificar los niños de alto riesgo antes de nacer, y luego evitar los principales alérgenos alimentarios, propiciando la leche materna, y retrasando los alimentos muy alérgicos, como la leche de vaca, cereales, huevo, pescado y frutos secos. También se deben evitar los alérgenos ambientales, como polvo, hongos y animales de compañía, utilizar acondicionadores y purificadores de aire, suprimir alfombras y reducir la humedad de las casas. Además se deben evitar los irritantes y adyuvantes inespecíficos como el tabaco y la contaminación ambiental. Es en esta fase donde mejores resultados se pueden obtener.

En la **prevención secundaria** se intenta modular la progresión de la marcha atópica. Un aproximación eficaz puede ser el seguimiento de los niños con riesgo alto de padecer alergia, realizando estudios a los alérgenos citados entre el año y los 2 años, o identificando enfermedades como el eczema o alergia a alimentos. La aplicación de las medidas terciarias en niños con riesgo, pero sin enfermedad pueden también ser útiles. Por ahora, más dudoso puede ser el tratamiento

profiláctico con antihistamínicos con pretendidas propiedades anti-inflamatorias en niños sin enfermedad.

La **prevención terciaria**, entra dentro de la situación habitual con la que se enfrentan los médicos cuando se presenta el enfermo en la consulta, suele ser poco estructurada y educativa, siendo más de palabra y con poco seguimiento de los resultados. Y todos tenemos nuestra responsabilidad, desde el pediatra o médico de atención primaria en reconocer rápidamente los síntomas, como las dificultades que entraña el estudiar rápidamente a los pacientes alérgicos, o las indicaciones claras para reducir el polvo de casa y sus ácaros, los epitelios de los animales domésticos o la humedad, así como reducir la polución ambiental incluido el tabaco, tanto activo como sobretodo pasivo.

REFERENCIAS

The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effect of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N England J Med* 2000; 343:1054-63.

Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD, U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health; 1997. NIH publication N° 97-4051.

Malling JH, Weeke B, Eds. EAACI. Immunotherapy position paper. *Allergy* 1993; 48. Suppl: 8.

Nicklas R., Bernstein L., Blessing Moore J. et al. Practice parameters for allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1996. 98: 1-11.

Björkstén B., Kjellman B & Zeiger R. Development and prevention of allergic disease in childhood. In *Allergy: Principles and practice*. Fifth ed. E. Middleton et al. St Louis. Mosby -Year book Inc. 1998; pag. 816-37.

ANEXO I**ACTIVIDADES DE LAS CITOQUINAS.****IL-1****Aumenta**

Proliferación de los timocitos.
Diferenciación de células pre-B.
Proliferación y secreción de inmunoglobulinas por B maduros. Citotoxicidad de las células NK.

Quimiotaxis de los neutrófilos.

Producción de tromboxanos.

Migración de los macrófagos.

Producción de IL-6, G-CSF y PGE por los macrófagos. Producción de G-CSF y GM-CSF por la médula ósea.

Liberación de histamina por los basófilos.

Degranulación de los eosinófilos.

Producción de TNF por células endoteliales.

Síntesis hepática de proteínas de fase aguda.

Proliferación de fibroblastos, keratinocitos, células mesangiales.

Producción de colágeno y peptidoglicanos por condriocitos.

Reabsorción del hueso por osteoclastos.

Induce

Expresión de IL-2R en linfocitos Th2.

Producción de IL-3 e INF- γ por células Th2 fiebre.

Anorexia.

Disminuye

Producción de albúmina por hepatocitos.

Producción de lipoproteín lipasa por adipocitos.

IL-2**Aumenta**

Expresión de IL-2R en linfocitos T proliferación de los linfocitos T.

Producción de citocinas por linfocitos T.

Proliferación y citotoxicidad de las células NK y LAK.

Citotoxicidad de los monocitos.

IL-3**Aumenta**

Proliferación y diferenciación de stem cells.

Crecimiento de precursores B y T.

Activación de macrófagos y eosinófilos.

Degranulación de mastocito/basófilos.

Disminuye

Expresión de BLA-11 por mastocitos inducida por INF- γ .

IL-4**Aumenta**

Proliferación y diferenciación de linfocitos B estimulados con mitógenos.

Expresión de IL-4R, BLA-II y CD23 en linfocitos B.

Proliferación de linfocitos T, timocitos y NK.

Activación de los neutrófilos.

Induce

Entrada en fase G1 del ciclo celular en linfocitos B.

Cambio isotipo a IGI e IgE.

Diferenciación de linfocitos T citotóxicos.

Disminuye

Proliferación de linfocitos B inducida por IL-2.

Actividad LAK inducida por IL-2.

Producción de IL-1 y TNF por monocitos/macrófagos.

IL-5**Aumenta**

Diferenciación, expansión y activación de los eosinófilos.

Producción de IgA por linfocitos B.

Proliferación de los timocitos.

Diferenciación de precursores hematopoyéticos.

IL-6**Aumenta**

Crecimiento, proliferación, diferenciación de los linfocitos B

Producción de inmunoglobulinas por linfocitos B.

Actividad de los linfocitos T citotóxicos.

Expresión de IL-2r en linfocitos T citotóxicos.

Proliferación de timocitos inmaduros.
Diferenciación de células hematopoyéticas.
Síntesis hepática de proteínas de fase aguda

Induce

Fiebre

Disminuye

Proliferación y activación de los macrófagos.

IL-7**Aumenta**

Proliferación de precursores B.
Proliferación de linfocitos B activados.
proliferación de timocitos inmaduros.

IL-8**Aumenta**

Quimiotaxis de los neutrófilos, linfocitos T y basófilos.
Expresión de moléculas de adhesión.
Liberación de histamina.
Angiogénesis.

IL-9**Aumenta**

Proliferación de linfocitos T cooperadores.
Proliferación de mastocitos.
Proliferación de precursores eritroides y mieloides.
Crecimiento de megacariocitos.

IL-10**Aumenta**

Proliferación y producción de IgA e IgG por linfocitos B activados.
Producción de IL-1 por monocitos activados.
Proliferación de precursores de mastocitos.

Induce

Quimiotaxis en linfocitos CD8.

Disminuye

Producción de IL-2, IL-4, IL-5, G-CSF, TNF, INF- γ por células T activadas.
Proliferación de linfocitos T inducida por mitógenos o antígenos.
Producción de INF- γ y TNF por células NK.

IL-11**Aumenta**

Producción de inmunoglobulinas T dependiente.
Crecimiento de plasmocitomas dependiente de IL-6.
Diferenciación de megacariocitos.
Síntesis hepática de proteínas de fase aguda.

IL-12**Aumenta**

Proliferación de linfocitos T activados.
Proliferación, producción de INF- γ y citotoxicidad por células NK.
Activación de células LAK.

Disminuye

Producción de IgE inducida por IL-4.

IL-13**Aumenta**

Expresión de HLA-clase II, CD23, CD71, CD72 en linfocitos B.
Expresión de HLA-II, CD 11B, CD 11C, CD 18, CD29, CD49 en monocitos.
Presentación antigénica por monocitos.
Producción de IL-1 α por monocitos.

Induce

Cambio de isotipo de inmunoglobulina a IgG4 e IgE.

Disminuye

Expresión de CD16, CD32, CD64 en monocitos.
Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos por monocitos.
Producción IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF, G-CSF, GM-CSF por monocitos.

IL-14**Aumenta**

Proliferación de linfocitos B activados.

Induce

Crecimiento a largo plazo de células B in vitro.

Disminuye

Secreción de anticuerpos por células plasmáticas.

IL-15**Aumenta**

Proliferación de linfocitos T activados.
Proliferación de células LAK.

IL-16**Aumenta**

Quimiotaxis de los linfocitos CD4+,
eosinófilos y monocitos.

Induce

Paso de la fase G₀ a G₁ del **ciclo** celular.
Expresión de IL-2R de alta afinidad.
Expresión de moléculas HLA-DR.
Secreción de citocinas.

TNF**Aumenta**

Diferenciación de macrófagos.
Quimiotaxis y expresión de moléculas de
adhesión en macrófagos.
Quimiotaxis, expresión moléculas de adhesión
y activación de neutrófilos.
Proliferación y diferenciación de linfocitos B
activados.
Expresión de IL-2R en linfocitos T activados,
NK y LAK.
Producción de IL-2 e INF- γ por linfocitos T
activados.
Expresión de HLA-clase II en células
endoteliales.
Producción hepática de proteínas de fase
aguda coagulación.
Reabsorción ósea.

Induce

Actividad anti-tumoral citotóxica y
citostática.
Síntesis de IL-8 y TGF- β por keratinocitos.
Síntesis de IL-8, G-CSF y GM-CSF por
fibroblastos.
Síntesis de IL-1 por células de músculo liso.
Fiebre.
Leucocitosis.
Anorexia.
Caquexia.
Desmielinización.

Disminuye

Diferenciación de mioblastos.

G-CSF**Aumenta**

Diferenciación de precursores de
neutrófilos.
Funciones efectoras de neutrófilos
maduros.

M-CSF**Aumenta**

Diferenciación de precursores de
monocitos / macrófagos.
Funciones efectoras de monocitos
/macrófagos maduros.

GM-CSF**Aumenta**

Diferenciación de precursores de
neutrófilos, eosinófilos y monocitos /
macrófagos.
Funciones efectoras de neutrófilos,
eosinófilos y monocitos/macrófagos
maduros.

INF- α , - β **Aumenta**

Expresión de HLA clase I.
Proliferación y producción de
inmunoglobulinas por linfocitos B.

Induce

Activación de células NK.

Disminuye

Proliferación de algunos tumores.

INF- γ **Aumenta**

Activación de monocitos/macrófagos.
Diferenciación de precursores de
monocitos/macrófagos.
Expresión de HLA clase I y II, excepto en
Linfocitos B

Disminuye

Producción de IgE inducida por IL-4.
Proliferación de Th2.
Proliferación de algunos tumores.

TGF- β

Aumenta

Proliferación de los fibroblastos.
Síntesis de colágeno por los condriocitos.
Angiogénesis.

Disminuye

Proliferación de linfocitos B, T, células NK y LAK.

Citotoxicidad de linfocitos T citotóxicos, células NK y LAK

Producción de inmunoglobulinas por linfocitos B.

ÍNDICE ANALÍTICO

- Ácaros, 13, 15, 33, 54, 55, 56, 63, 65, 90, 93, 97, 145, 146, 155, 157
- Acetilcolina, 25, 28, 55, 152
- Ácido
 ácido acetil salicílico, 108
 ácido araquidónico, 23, 97, 127
- Actividad biológica, 4, 50
- Aditivos, 65, 66, 88, 97, 118
- Adrenalina, 39, 98, 99, 101, 102, 125, 143, 151, 155, 156
- Agonistas, 58, 64, 66, 102, 151, 156
- Alérgenos, XI, 13, 18, 20, 21, 32, 33, 39, 40, 41, 42, 43, 47, 48, 49, 50, 55, 56, 57, 64, 65, 66, 68, 70, 71, 72, 75, 76, 77, 83, 87, 90, 91, 96, 97, 98, 99, 113, 116, 117, 118, 120, 133, 134, 146, 147, 149, 150, 154, 155, 156
 alimentarios, 87, 156
- Alergia, XI, XII, XIII, 33, 39, 43, 50, 51, 53, 61, 87, 88, 89, 90, 92, 93, 96, 111, 124, 127, 128, 129, 130, 133, 137, 138, 139, 147, 149, 156
 alimentos, 43, 61, 88, 92, 156
 medicamentos, 43
 proteína de leche de vaca, 89
- Ampolloso, 116
- Anafilaxia, XI, 21, 22, 61, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 125, 142, 143
 de esfuerzo, 96, 97, 98
 idiopática, 96, 99
 postpandrial, 98
- Anafilotoxinas, 82, 97
- Andrógenos, 99, 100
- Anemia, 25, 35, 124
 hemolítica autoinmune, 25
 megaloblástica, 25
 perniciosa, 25
- Anergia, 15, 35, 87
- Anergia clonal, 35, 87
- Angioedema, 61, 81, 82, 83, 84, 88, 96, 99, 100, 101, 125, 127, 142, 143, 153, 156
 hereditario, 82, 100, 153
- Anticuerpos, XI, 1, 2, 3, 6, 7, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 33, 34, 35, 36, 45, 46, 47, 50, 83, 88, 90, 98, 99, 100, 103, 104, 107, 124, 127, 128, 139, 141, 142, 143, 160
 monoclonal, 46
- Antígeno
 antígeno 5, 141
- Antígeno, XI, 1, 2, 3, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 21, 22, 23, 24, 26, 27, 28, 31, 32, 33, 34, 36, 37, 39, 41, 45, 47, 49, 50, 53, 55, 73, 87, 91, 96, 101, 103, 104, 105, 106, 113, 114, 118, 120, 137, 141, 160
- Antihistamínicos, 41, 48, 59, 60, 78, 85, 89, 93, 98, 99, 113, 119, 120, 143, 149, 152, 153, 156, 157
- Antiinflamatorio, 59, 60, 77, 78, 79, 98, 127, 149, 151, 156
- Antileucotrienos, 78, 79
- Artemisia, 56
- Artralgias, 106, 107
- Asma, XIII, 21, 33, 54, 56, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 89, 90, 91, 92, 95, 99, 101, 105, 145, 146, 147, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156
 extrínseco, 63
 inducido por ejercicio, 67
 ocupacional, XIII, 145, 147
- Ataques de pánico, 101
- Atopia, XI, 21, 33, 53, 58, 64, 66, 67, 70, 72, 76, 89, 90, 91, 92, 98, 115, 124, 138, 142, 145, 146, 147
- Aumento de permeabilidad vascular, 21
- Autoanticuerpos, 15, 24, 25, 26, 28, 35, 36, 100, 108
- Autoantígenos, 32, 37
- Autoinmunidad, 31, 32, 83
- Autorreactivos, 7, 15, 35, 37
- Barrera gastrointestinal, 87
- Barreras físico-químicas, 1
- Basófilos, 6, 13, 21, 22, 23, 33, 45, 48, 49, 50, 51, 67, 68, 72, 82, 95, 96, 99, 103, 129, 159, 160
- Bazo, 15, 17, 26
- Beta-adrenérgicos, 68, 78, 79, 151, 152
- Betabloqueantes, 66, 75, 102, 139, 142
- Bradiquinina, 68
- Broncodilatadores, 43, 71, 78, 149, 151
- Broncoespasmo, 66, 67, 77, 125, 127, 150, 151, 152
- Cadenas ligeras, 11, 14
- Cadenas pesadas, 11, 12, 13, 14, 15, 23, 24
- Calendarios polínicos, 135
- Cambio de isotipo, 16, 17, 18
- Candidiasis, 150

- Capa córnea, 112, 115
 Capilares glomerulares, 26
Carrier, 35, 36, 114, 126, 128, 146
 Cefalea, 59, 60, 89, 96, 100, 150
 Cefalosporinas, 95, 127
 Células, 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 33, 34, 35, 36, 37, 42, 45, 48, 67, 68, 72, 87, 91, 95, 98, 100, 102, 103, 104, 107, 108, 112, 114, 141, 147, 149, 150, 159, 160, 161, 162
 de Langerhans, 28
 diana, 7, 33
 endoteliales, 28, 159, 161
 fagocíticas, 1, 27
 infectadas por virus, 7
 líticas naturales (NK), 1, 7
 mesangiales, 159
 plasmáticas, 7, 11, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 160
 polimorfonucleares, 4
 presentadoras de antígeno, 4, 8, 17, 27, 87
 secretoras, 4
 tumoraes, 7
- Chenopodiaceas, 56, 135
- Ciclooxigenasa, 23, 127
 Citocromo p450, 127
 Citoplasma, 4, 6, 8, 27, 104
 basofílico, 4
- Citoquinas, 3, 4, 6, 7, 9, 13, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 26, 27, 28, 34, 67, 68, 83, 91, 150, 154, 159, 161
- Clon, 1, 2, 7, 14, 15, 28
 Colagenasa, 104
 Colitis, 88, 107
 Colpos, 133
 Complemento, 2, 3, 6, 12, 13, 22, 23, 24, 25, 26, 82, 83, 84, 100, 104, 105, 107
- Conjuntivitis, 61, 153
 Contracción del músculo liso bronquial, 21
- Corticoides, 43, 60, 61, 62, 68, 76, 77, 78, 79, 80, 84, 85, 93, 113, 117, 118, 120, 123, 125, 143, 149, 150, 151, 152, 156
 Hidrocortisona, 93, 101
 inhalados, 68, 77, 78, 79, 123, 149
 sistémicos, 76, 84, 85, 152
- Crema, 93, 115, 116, 119
 Crioaglutininas, 99
 Crioproteínas, 99
 Cromo., 112, 113, 115
 Cromosoma, 4, 14, 67
- Cuerpo extraño, 58
 Cuestionario alergológico, 39
- Deleción clonal, 15
 Depósito de fibrina, 28
- Dermatitis, 13, 19, 21, 28, 33, 42, 48, 61, 88, 90, 92, 93, 94, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 118, 119, 120, 125, 153
 alérgica de contacto, 111, 125
 atópica, 13, 19, 21, 61, 88, 91, 93, 153
 crónica, 115
- Dermatitis atópica, XI, 17, 33, 69
 Dermatitis de contacto, 28, 42, 111
 Desalergenización, 59
 Desensibilización, 130
 Determinante antigénico, 1, 12, 14, 15, 35, 36, 128
- Disnea, 64, 71, 75
 Dominio inmunoglobulina, 11
 Dominios variables, 11, 12
- Eczema crónico, 115
 Eczema del ama de casa, 113
 Eczema numular, 92
- Edema, 28, 42, 56, 58, 61, 68, 72, 81, 84, 85, 100, 101, 108, 113, 114, 115, 117, 125, 137, 153
 angioneurotíco, 84
 laríngeo, 81, 100, 101, 125
- Efecto
 autocrino, 4
 paracrino, 4
- Eje hipotálamo-hipofisario, 150
 Ejercicio físico, 66, 67, 150
 Elastasa, 104
 Eliminación clonal, 35
- Enfermedad
 del suero, 26, 27, 103, 106, 125, 139
- Enfermedades
 autoinmunes, 24, 36, 37, 84
 infecciosas, 1, 61, 104, 137
 organoespecíficas, 24
- Enteritis, 88
 Enzima, 23, 33, 45, 49, 66, 75, 100
 Enzimoanálisis, 46
 Eosinofilia, 57, 59, 68, 91, 101, 105, 125
 Eosinófilos, 1, 6, 18, 19, 22, 23, 57, 64, 67, 68, 72, 76, 105, 149, 150, 154, 156, 159, 161
- Epitelios, 56, 65, 77, 93, 146, 157
 Epítipo, 12
 Eritema, 41, 42, 61, 88, 96, 98, 108, 115, 116, 117, 118, 142
 Eritrocitos, 7, 25

- Eritrodermia, 125
 Espongiosis, 91, 114
 Espujo, 64, 72
 Estímulos quimiotácticos, 6
 Estomatitis, 88
 Exones, 4
 Extractos
 depot, 155
 Exudación, 115, 118
- Factores solubles, 1, 3, 6
 Fagocito mononuclear, 27
 Falsos negativos., 42, 128
 Falsos positivos, 41, 42, 128
 Fármacos
 Bromuro de ipratropio, 79, 152
 Budesonida, 150
 Cimetidina, 152
 Ciproheptadina, 99, 152
 Clemastina, 152
 Clorfeniramina, 119, 152
 Cromoglicato, 59, 61, 68, 79, 149, 150, 151
 Danazol, 100
 Deflazacort, 60, 80
 Desloratadina, 152
 Dipropionato de beclometasona, 79, 150
 Dopamina, 101
 Ebastina, 119, 152
 Hidroxicina, 93, 119
 Ketotifeno, 78
 Loratadina, 152, 153
 Nafazolina, 59, 153
 Nedocromil, 79, 150, 151, 157
 Oximetazolina, 59, 153
 Rupatadina, 152
 Salbutamol, 58, 78, 102, 151
 Salmeterol, 78, 151
 Sulfamidas, 99, 106, 113, 118, 124, 129, 130
 Teofilina, 41, 78, 79, 102, 152
 Terbutalina, 58, 78, 151
- Favismo, 33
 Feed back, 4
 Fenilefrina, 62
 Fenómenos de idiosincrasia, 33
 Feocromocitoma, 100
 Fiebre del heno, 21, 99, 154
 Fiebre reumática, 26, 36
 Filtros solares, 116
 Fosfodiesterasa, 151
 Fotoalérgicas, 119
 Fotodermatitis alérgicas, 111
 Fotoparche, 42, 120
 Fotosensibilidad, 119
 Fototóxicas, 119
 Frutas frescas, 88
 Frutos secos, 88, 90, 156
- Ganglios, 15, 17, 33, 114
 Gastritis, 88
 Genes, 4, 14, 15, 67
 Glomerulonefritis, 24, 27, 105, 106, 107
 Grado de exposición, 138
 Granulomas, 34, 104, 105, 107, 108, 116
 Gránulos, 4, 5, 6, 23, 50
 Grupo, 118
- Herencia, 22, 67, 91
 Hialuronidasa, 141
 Hígado, 26
 Himenópteros, 41, 95, 96, 138, 139, 141, 142, 143, 154, 155
 Hipercapnia, 73
 Hiperinsuflación, 68, 72
 Hiperqueratosis, 114, 119
 Hiperreactividad, 63, 64, 66, 67, 73, 146, 150, 151
 Hiperreactividad bronquial, 63, 64, 66, 67, 73, 150, 151
 Hipersensibilidad inmediata, 13, 21, 54, 95, 125
 Hipertiroidismo, 25, 152
 Hiposmia, 57
 Hipoxemia, 73, 96
 Histamina, 23, 41, 43, 45, 48, 49, 50, 54, 68, 82, 88, 89, 96, 100, 146, 152, 153, 159, 160
 Histiocitos, 114
 Historia clínica, 39, 46, 48, 57, 75, 128, 129, 130, 142, 146, 154
 Hormonas, 3, 4, 25, 128
 Hueso, 159
 Huevo, 72, 88, 90, 97, 146, 156
- Idiosincrasia, 25
 Idiotipo, 11, 36
 Impactación mucoide, 68
 Infamación aguda, 6
 Inhibición clonal, 35
 Inmunidad, 1, 2, 31, 32, 51, 91, 107, 112, 113, 114
 celular, 51, 91, 113, 114
 innata, 2
 Inmunocompetente, 31, 32
 Inmunocomplejos, 2, 3, 22, 26, 27, 28, 34, 103, 105, 106, 127
 circulantes, 3, 27, 105

- Inmunofluorescencia, 27, 105, 107
 Inmunogenicidad, 12
 Inmunoglobulinas, 1, 3, 6, 7, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 24, 36, 103, 105, 159, 160, 161, 162
 de membrana, 7, 36
 Inmunosupresores, 37, 78, 80, 109
 Ciclofosfamida, 107, 109
 Inmunoterapia, XI, 50, 59, 60, 62, 78, 97, 143, 149, 154, 155, 156
 Inositol trifosfato, 23
 Insectos, 22, 83, 97, 106, 137, 138, 139, 141, 142, 143
 Interleucinas, 3, 91
 Internet, 135, 136
 Íntima, 133
 Intolerancia, 59, 89, 127, 130
 Intradermoreacción, 73, 89, 129
 Intrones, 4
 Isocianatos, 65, 67, 147
 Isotipo, 11, 12, 14, 16, 17, 22, 24, 159, 160

 Lactasa, 88
 Lámina propia, 6
 Látex, 56, 67, 84, 87
 Lavado broncoalveolar, 19
 Leche de vaca, 88, 89, 90, 156
 Lepra, 33
 Leucotrienos, 23, 67, 76, 97, 114, 129
 Ligandos, 8, 19
 Linfadenopatía, 106, 107
 Linfocinas, 3, 4
 Lisosomas, 4
 Lupus eritematoso sistémico, 25, 27, 106

 Macrófagos, 4, 5, 7, 9, 13, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 26, 28, 64, 68, 91, 104, 149, 159, 160, 161
 Macrófagos alveolares, 68
 Máculas, 113
 Maduración de la afinidad, 16
 Malezas, 56, 134, 135
 Mariscos, 88
 Mecanismo, 2, 14, 21, 24, 25, 27, 28, 35, 36, 37, 39, 50, 54, 59, 61, 62, 73, 77, 82, 83, 87, 95, 98, 99, 103, 119, 123, 124, 125, 127, 128, 129, 130, 145, 149, 150, 151, 153, 154
 Médula ósea, 2, 4, 7, 11, 15, 16, 17, 159
 Melitina, 141
 Miastenia gravis, 25
 Mimetismo o similitud molecular, 35
 Mitocondrias, 4
 Moco retrouvar, 66

 Moléculas, 3, 4, 6, 7, 8, 11, 12, 15, 17, 19, 21, 23, 24, 25, 28, 35, 37, 45, 48, 60, 68, 96, 114, 128, 150, 160, 161
 accesorias, 7, 15
 coestimuladoras, 19
 de adhesión, 17, 68, 114, 150, 160, 161
 Monocitos, 4, 23, 24, 27, 34, 104, 149, 159, 160, 161
 Monosensibilizados, 135
 Mucosa gastrointestinal, 6

 Neumoalergenos, 41, 54, 62, 63, 65, 66, 87, 90, 93
 Neurodermitis, 92
 Neutrófilos, 4, 5, 6, 12, 13, 24, 25, 26, 27, 58, 67, 68, 72, 104, 159, 160, 161
 Níquel, 113, 114, 115
 Núcleo, 4, 6, 68, 98, 150

 Obstrucción, 43, 53, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 63, 64, 67, 68, 71, 72, 73, 75, 77, 78, 96, 98, 100, 101, 107, 139, 145, 152, 153
 Olivo, 56, 134, 135
 Opresión torácica, 75
 Órganos linfoides, 7
 Osteoclastos, 159
 Otitis media serosa, 57
 Ozono, 66

 Panarteritis, 107
 Pápulas, 81, 84, 113, 153
 Paraqueratosis, 114
 parietaria, 56, 134, 135
 Peak flow, 146
 Pénfigo vulgar, 24
 Penicilinas, 95, 124, 125, 127, 128, 129
 amoxicilina, 124, 128
 Peniciloil polilisina, 128
 Periodo de latencia, 145
 Pescado, 88, 90, 97, 146, 156
 Picaduras, 22, 42, 83, 95, 106, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143
 Piel, 2, 17, 21, 22, 33, 39, 40, 41, 42, 56, 81, 84, 91, 92, 93, 98, 105, 107, 108, 111, 112, 113, 114, 115, 117, 119, 125, 141
 Pirazolonas, 124, 129
 Pitiriasis alba, 92
 Plaquetas, 24, 25, 34, 67, 103
 Polen, XI, 55, 56, 87, 133, 134, 135, 136
 Pólenes, 13, 41, 54, 56, 63, 65, 87, 133, 134, 135, 155
 Polimialgia reumática, 107
 Polinosis, 53, 55, 56, 58, 61, 136
 Poliposis nasal, 59, 60, 66

- Polisensibilizados, 89, 135
 Pomada, 115, 119
 Poros, 133
 Prednisona, 60, 80, 99, 101, 109, 119
 Prevención primaria, 156
 Prevención secundaria, 156
 Prevención terciaria, 157
 Prick, 39, 73, 89, 93, 129
 Prick-prick, 89
 Prostaglandinas, 43
 Proteasas, 23, 25
 Provocación
 - conjuntival, 42
 - nasal, 57, 60
 - oral, 43
 Pruebas cutáneas, 39, 41, 42, 43, 48, 50, 53, 57, 65, 70, 73, 96, 99, 128, 129, 130, 139, 142, 143, 146, 147
 Pruebas epicutáneas, 42, 117, 120, 129
 Pruebas intradérmicas, 39
 Prurito, 42, 53, 56, 59, 60, 61, 84, 91, 92, 93, 95, 96, 98, 113, 115, 116, 118, 119, 120, 142, 153
 Psoriasis, 118
 Pulmón, 105

 Reaccion
 - anafilactoide, 96, 125, 130
 Reacción
 - anafilactoide, 95, 96
 Reacciones
 - sistémicas, 39, 139, 142, 143, 156
 Reactividad cruzada, 15, 24, 26, 87, 127, 130, 133
 Reconocimiento antigénico, 31, 35
 Reflujo gastroesofágico, 66, 75
 Regulación de la respuesta inmune, 3
 Repicadura, 143
 Respuesta bronquial
 - específica, 43
 - inespecífica, 43
 Respuesta inmune, 1, 2, 4, 31, 32, 33, 36
 Respuesta primaria, 16
 Respuesta secundaria, 16
 Rinitis, 19, 21, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 63, 68, 89, 90, 91, 92, 153, 156
 - alérgica, 19, 21, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 63, 68, 153
 - colinérgica, 56, 60
 - eosinofílica no alérgica, 57, 58
 - infeciosa, 58
 - medicamentosa, 59
 - perenne, 59, 60
 Rinoconjuntivitis, XIII, 53

 Rinomanometría, 57
 Rinorrea, 43, 60, 96, 153
 Rinovirus, 58, 66
 Roncus, 71, 72

 Saludo alérgico, 56
 Sangre, 4, 6, 7, 15, 17, 21, 45, 49, 50, 64, 83, 91, 97, 100, 101, 129, 137
 Secuencia transmembrana, 15
 Senos paranasales, 57, 58, 107
 Sensibilización asintomática, 139
 Shock, 48, 95, 96, 101, 125, 151, 153, 156
 Sibilancias, 64, 67, 71, 72, 98
 Síncope vasovagal, 100
 Síndrome
 - carcinoide, 100
 - linfomucocutáneo, 108
 Síndrome
 - hipereosinófilico, 101
 - Pierde proteínas, 89
 Sinusitis crónica, 57
 Sistema reticuloendotelial, 24, 25
 Soja, 70, 88, 90
 Staphylococcus aureus, 92
 Subpoblaciones, 9, 18, 19, 20
 Supresión activa, 37, 87
 Sustrato, 45, 108
 Sustrato cromogénico, 45
 Switching, 22

 Tabaco, 55, 66, 77, 90, 141, 145, 147, 156, 157
 Tejido conectivo, 28, 100, 103
 Timocitos, 7, 159, 160
 Tórax, 71, 72, 83, 140
 Tos, 57, 64, 67, 75, 89, 149, 150
 Tosferina, 66
 Toxina, 7, 13, 22, 88, 95, 123
 Trichophyton, 92
 Triptasa, 43
 Trofoalergenos, 90
 Tromboxanos, 159
 True-test, 42

 Ungüentos, 119
 Urticaria, XIII, 21, 81, 82, 83, 84, 85, 92, 95, 96, 98, 99, 101, 125, 127, 139, 142, 143, 153, 156
 - aguda, 82, 84
 - colinérgica, 96, 98
 - crónica, 82, 85, 153
 Vasculitis, XIII, 26, 27, 34, 68, 84, 89, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 125, 127
 - granulomatosas, 104

- inducidas por fármacos, 104
- necrotizante cutánea, 84
- por hipersensibilidad, 105, 106, 109
- Vasodilatación, 21, 23, 55, 98
- Veneno, 96, 97, 138, 139, 141, 142, 143, 155
- Venulitis leucocitoclástica, 108
- Vesículas, 42, 84, 115, 117
- Vespa crabro, 140, 141
- Virus, 1, 13, 20, 27, 28, 33, 35, 36, 58, 66, 105, 107