

FORMACIÓN PRÁCTICA EN ALERGOLOGÍA PARA MÉDICOS DE ATENCIÓN PRIMARIA

Manuel Alcántara Villar
(Coordinador)

Manuel Alcántara Villar
(Coordinador)

**FORMACIÓN PRACTICA EN ALERGOLOGÍA
PARA MÉDICOS DE ATENCIÓN PRIMARIA**

Manuel Alcántara Villar
(Coordinador)

**FORMACIÓN PRACTICA EN ALERGOLOGÍA
PARA MÉDICOS DE ATENCIÓN PRIMARIA**

EDITA:
UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE ANDALUCÍA

Servicio de Publicaciones UNIA
Monasterio de Santa María de las Cuevas
Américo Vespucio, 2. Isla de la Cartuja, Sevilla
publicaciones@unia.es
<https://www.unia.es/publicaciones>

© De la coordinación: Manuel Alcántara Villar

Fecha de la edición: 2017

ISBN: 978-84-7993-334-0

DEPÓSITO LEGAL: SE 1917-2017

ÍNDICE

Presentación.....	6
Capítulo 1.	
Los 5 pasos para abordar el asma polínico.....	8
Capítulo 2.	
Manejo de la anafilaxia por el médico de atención primaria.....	18
Capítulo 3.	
Urticaria-angioedema: ¿qué debemos saber para no confundir a nuestros pacientes?	31
Capítulo 4.	
Eficacia de la inmunoterapia en el tratamiento de las enfermedades alérgicas respiratorias.....	48
Capítulo 5.	
Diagnóstico alergológico: Realización e interpretación de pruebas en alergología.....	57
Capítulo 6.	
Realización e interpretación básica de la espirometría	77
Capítulo 7.	
Uso correcto de inhaladores. Hacer fácil lo difícil	95
Capítulo 8.	
Criterios de derivación a alergología	112
Sobre los autores	138

PRESENTACIÓN

MANUEL ALCÁNTARA VILLAR
Coordinador

Las enfermedades alérgicas afectan en torno a un 25 % de la población general, y probablemente su frecuencia va en aumento en todo el mundo. Esta elevada prevalencia hace que los médicos de atención primaria (Médicos de Familia y Pediatras), tengan que atender de forma habitual en sus consultas a muchos pacientes con síntomas de origen alérgico. Es por tanto necesario, que el médico de atención primaria conozca de forma precisa las pautas de actuación y seguimiento de las distintas enfermedades de origen alérgico (asma, rinitis, urticaria, angioedema, anafilaxia o reacciones a venenos de insectos, alimentos y/o medicamentos).

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

A lo largo de sus ocho capítulos, se describe desde una perspectiva práctica el manejo más adecuado del paciente con rinitis y/o asma por alergia al polen, de la anafilaxia, o de la urticaria-angioedema. También se profundiza en la correcta

realización e interpretación de pruebas diagnósticas (pruebas alérgicas y espirometría) o la importancia del uso correcto de los inhaladores en el tratamiento del asma o el importante papel de la inmunoterapia en el tratamiento de las enfermedades alérgicas. Por último, se exponen, cuales son los criterios de derivación al alergólogo, con objeto de asegurar una adecuada coordinación entre niveles asistenciales.

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

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

Manuel Alcántara Villar
Coordinador

CAPÍTULO 1

LOS 5 PASOS PARA ABORDAR EL ASMA POLÍNICO

JOAQUÍN QUIRALTE ENRÍQUEZ,
ROBLEDO ÁVILA CASTELLANO Y MARINA LABELLA ÁLVAREZ
*UGC de Alergología.
Hospital Universitario Virgen del Rocío*

1. PASO 1. La enfermedad respiratoria alérgica

La rinitis es una enfermedad inflamatoria crónica de la mucosa nasal y conjuntival, determinada por una reacción de hipersensibilidad, mediada en la mayoría de los casos por IgE, y exacerbada por la exposición ambiental a alérgenos. Es la primera causa de consulta en una Unidad de Alergia de España, supone un consumo importante de recursos económicos y un coste social y personal con interferencia en las actividades habituales y el rendimiento laboral o académico.

Se asocia frecuentemente otras comorbilidades, entre las que destaca especialmente la rinosinusitis, la otitis media, el asma bronquial, la dermatitis atópica y a alergia a alimentos/fármacos. En la totalidad de los casos de los pacientes asmáticos polínicos tienen rinitis alérgica.

La prevalencia de la rinitis alérgica está en torno al 10-20 % de la población general, con un aumento significativo en la incidencia en las dos últimas décadas.

En nuestro medio, en el área mediterránea, el 70 % de los casos de rinitis alérgica aparece de forma episódica y estacional coincidiendo con la polinización

de ciertas especies de árboles y plantas, como las gramíneas (GARCIA MOZO H, 2017) y el olivo (QUIRALTE J, 2017). En el 30 % restante se asocia a sensibilizaciones a alérgenos de interior (especialmente ácaros del polvo doméstico y epitelios de mamíferos).

El asma polínico no manifiesta síntomas clínicos diferentes a otros fenotipo de asma bronquial, excepto quizás el predominio de la tos. Posiblemente, desde el punto de vista clínico, la existencia de un fenotipo exacerbador en el asma polínico (con múltiples crisis subsidiarias de tratamiento no programado) sea el elemento clínico más crítico y que más nos debe condicionar el diagnóstico y el tratamiento futuros. El fenotipo exacerbador del asma polínico es minoritario y habitualmente precisa un coctel de fármacos para su control, el control adecuado de los síntomas nasales y, en él, la inmunoterapia emerge como un elemento terapéutico de primera magnitud para modificar la historia natural de este tipo específico de asmáticos. Con todo, las formas no exacerbadoras, pero con existencia de síntomas asmáticos intermitentes a lo largo del periodo de polinización constituyen el subfenotipo más frecuente en la alergia al polen.

2. PASO 2. Aerobiología clínica

La aparición de los síntomas compatibles con rinitis con o sin asma bronquial polínico suelen estar relacionados con los niveles de polen en la atmósfera (CHARPIN 2017, ALCAZAR P 2011) En contra de la creencia más común, los ciclos aerobiológicos de los principales tipos de pólenes no sólo aparecen en primavera, sino que pueden predominar a finales del invierno e incluso en el periodo estival (VILALBA M, 2014) (Tabla 1).

Invierno	Primavera	Verano
Ciprés (febrero)	Gramíneas (abril)	Salsola (Julio)
Platanus (marzo)	Olivo (mayo)	Parietaria (entre abril y septiembre)

Tabla 1. Periodos de polinización de los pólenes más relevantes en Andalucía.

3. PASO 3. Los escenarios clínicos en la polinosis

El escenario clínico más común en la polinosis es aquel en el que paciente presenta una enfermedad respiratoria (rinitis con o sin asma bronquial) durante un periodo determinado del año y que generalmente presenta polisensibilización a diferentes tipo de pólenes (bien por reactividad cruzada entre ellos, o bien como cosensibilización, que sin duda, es el fenómeno más frecuente). En el área hospitalaria de Virgen del Rocío de Sevilla, la cosensibilización más frecuente es la constituida por las gramíneas y olivo. Este escenario le denominaremos Síndrome polen-polen y habitualmente es el primer paso evolutivo en la larga historia natural de la enfermedad.

En un 30 % de casos, los pacientes con enfermedad respiratoria polínica desarrollan a lo largo de su vida alergia a alimentos de origen vegetal (síndrome polen-frutas). Las formas clínicas de esta alergia a vegetales depende la sensibilización previa al polen. En un entorno de sensibilización a gramíneas y olivo, predomina la existencia de síndrome oral a frutas rosáceas y frutos secos. Por el contrario, si la Artemisia es el polen predominante, se suele asociar con episodios de anafilaxia a vegetales muy determinados: apio, diferentes tipos de especias o productos alimentarios como la miel) (POPESCU FD, 2015).

En algunos casos, especialmente en los pacientes polisensibilizados de larga evolución, puede asociarse una alergia al látex (el síndrome polen látex frutas)

En general, estos escenarios pueden aparecer como debut y pueden cambiar a lo largo de la vida del paciente. Esto nos obliga como médicos a mantenernos en alerta y ofrecer el mejor de los diagnósticos y tratamiento a nuestros pacientes.

4. PASO 4. El diagnóstico

4.1. Historia Clínica

El diagnóstico de la enfermedad respiratoria alérgica es esencialmente clínico. La historia familiar de atopia, la posible estacionalidad de los síntomas, la relación ambiental con la exposición a diversos mamíferos (perro, gato, caballo, hámster, etc) son datos clínicos con un elevado valor predictivo positivo en la sospecha de rinitis alérgica.

La rinitis se caracteriza clínicamente por la existencia de estornudos, rino-rrhea, bloqueo nasal, alteraciones del olfato, lagrimeo, prurito nasal, conjuntival y, a veces, orofaríngeo. En ciertas ocasiones, se asocia con astenia, fatigabilidad, irritabilidad e insomnio, que alteran profundamente la calidad de vida del paciente.

Estos síntomas-guía pueden clasificarse de acuerdo con el momento de la presentación y duración de síntomas (perenne versus estacional), y según la duración y la gravedad de los síntomas como ya hemos descrito en la Figura 1.

Intermitente	Persistente
Síntomas < 4 días/semana o < 4 semanas consecutivas	Síntomas > 4 días/semana y > 4 semanas consecutivas
Leve	Moderado - Grave
Todos los siguientes: Sueño normal No deterioro de actividades habituales: ocio, deporte, trabajo, escuela	Uno de los siguientes: Problemas de sueño Deterioro de actividades habituales: ocio, deporte, trabajo, escuela

Figura 1. Clasificación de la severidad de la rinitis alérgica.

El diagnóstico de asma polínico es, en la mayoría de las veces, histórico, ya que el paciente es evaluado fuera de la época de polinización. La identificación de los síntomas guía: disnea, tos, opresión torácica y sibilancias es clave en el reconocimiento de la enfermedad asmática. A pesar de la existencia de clínica respiratoria es extremadamente infrecuente encontrar un patrón ventilatorio obstructivo en la espirometría, posiblemente salvo en pacientes con un patrón exacerbador. En todos los casos, una prueba terapéutica con broncodilatadores y glucocorticoides tópicos son claves para el diagnóstico y el manejo del asma bronquial polínico.

4.2. Diagnóstico alérgico

El diagnóstico clínico de la enfermedad respiratoria polínica implica la búsqueda de la posible causa de esta enfermedad. Para realizar el diagnóstico etiológico disponemos de una serie de procedimientos, entre los que destacan: las pruebas

cutáneas, las determinaciones in vitro de IgE alérgico específica y, en ciertos casos, los test de exposición inhalatoria nasal controlada con el alérgeno.

Las pruebas cutáneas de lectura inmediata constituye el método diagnóstico más sensible para detectar la alergia frente a los alérgenos inhalados (o aeroalérgenos). Las pruebas cutáneas de lectura inmediata tienen por finalidad demostrar la existencia de IgE específica en la piel frente al alérgeno testado. Consiste básicamente en la aparición de una pápula, ocasionada por la liberación de histamina alérgico-específica, rodeada generalmente de un área periférica eritematosa.

La técnica más utilizada en nuestro medio es el prick-test, que consiste en la punción de la piel con una lanceta tras la aplicación de una gota del extracto alérgico en solución acuosa.

En la Tabla 2, se recoge un ejemplo de batería estándar de aeroalérgenos utilizados en los pacientes durante la realización de pruebas cutáneas de lectura inmediata.

ÁCAROS	HONGOS
Dermatophagoides pteronyssinus Lepidoglyphus destructor	Aspergillus fumigatus Alternaria alternata
INSECTOS	MAMÍFEROS
Blattella germánica	Canis familiaris Felis domesticus Equus caballus
NEMATODOS	PÓLENES
Anisakis simplex	Olea europea Phleum pratense Cupressus arizonica Platanus acerifolia Artemisia vulgaris Parietaria judaica
MELOCOTÓN	LATEX
Prunus pérsica	Hevea brasiliensis

Tabla 2. La batería de aerolérgenos (y sus respectivas fuentes alérgicas) testados en la UGC de Alergología del Hospital Virgen del Rocío en un paciente con enfermedad respiratoria alérgica.

La determinación de IgE específica frente a alérgenos es una prueba semi-cuantitativa, que sólo resulta extremadamente útil en el diagnóstico cuando: a) las pruebas cutáneas no se pueden realizar por imposibilidad de suspender un tratamiento concomitante o por existir una enfermedad cutánea extensa, o bien b) cuando la interpretación de las pruebas cutáneas, especialmente en el contexto de una polisensibilización, no nos permite hacer un diseño adecuado de la estrategia terapéutica, por lo que debemos apoyarnos en el uso de IgE específica frente a los alérgenos purificados para el diseño, por ejemplo, de inmunoterapia. En nuestra área hospitalaria, hemos diseñado junto con el distrito de Atención Primaria de AP, una batería básica de IgE específica frente a alérgenos que puede ser solicitado desde Atención Primaria y que ha supuesto un enorme paso hacia la eficiencia y el diagnóstico de estos pacientes

D pteronyssinus ¹ Perro ¹ Ole e 1 ² Phl p 1 + 5 ²
¹ D pteronyssinus y la caspa de perro son extractos completos de ambas fuentes alérgicas. ² Ole e 1 y Phl p 1+5 son alérgenos primarios purificados de polen de olivo y Phleum pratense (la hierba timotea, una gramínea).

Tabla 3. Batería básica IgE frente de alérgenos purificado en la enfermedad alérgica respiratoria.

Una historia clínica compatible y la existencia de test cutáneos positivos a pólenes es habitualmente suficiente para el diagnóstico clínico de la enfermedad respiratoria polínica. En ciertos casos, puede estar indicado reproducir los síntomas nasales en el hospital, de forma controlada, a través de un test de exposición inhalatoria nasal, que intenta reproducir la exposición natural al alérgeno causal. Generalmente se usa en i) estudios de investigación sobre nuevos alérgenos, o bien ii) cuando existan discrepancias (o dificultades) en la valoración clínica de las pruebas cutáneas o la IgE específica frente a aeroalérgenos.

Generalmente la respuesta clínica debe medirse a través de un método objetivo de cuantificación. Los métodos más frecuentemente usados son aquellos dependiente del esfuerzo nasal inspiratorio como son el medidor de flujo pico nasal

y la rinomanometría anterior activa, y aquel otro, más sensible y preciso como es la rinometría acústica. Este método permite un examen rápida, preciso y no invasiva de la cavidad nasal usando una técnica de pulso de sonido. Las reflexiones del pulso de sonido, producidas por cambios en el área de corte de sección dentro de la nariz, son procesadas informáticamente para proveer una imagen del área como una función de distancia dentro de la nariz. También se puede presentar información numérica como el área a ciertas distancias y volúmenes dentro de ciertos puntos en la nariz.

5. PASO 5. El tratamiento

El tratamiento en la enfermedad respiratoria polínica se basa en:

- i. la educación del paciente,
- ii. la evitación del alérgeno, y
- iii. la farmacoterapia (que incluye a las vacunas alérgicas)

Los principales grupos farmacológicos empleados en la enfermedad respiratoria alérgica aparecen reflejados en la Tabla 4.

Rinitis polínica	Asma polínico
Antihistamínicos de segunda generación Antileucotrienos Glucocorticoides tópicos intranasales Antihistamínicos tópicos intranasales Antihistamínicos oculares Nedocromil sódico ocular Inmunoterapia alérgeno específica	Agentes broncodilatadores de corta y larga duración Agentes anticolinérgicos de corta y larga duración Glucocorticoides inhalados Glucocorticoides orales Antileucotrienos Tratamientos biológicos (anti IgE, anti IL5) Inmunoterapia alérgeno específica

Tabla 4. Los grupos farmacológicos usados en la enfermedad respiratoria polínica.

En la elección del tratamiento con fármacos se deben evaluar parámetros tales como la eficacia, la seguridad y el coste de los medicamentos, así como las preferencias de los pacientes, la intensidad de la enfermedad y la presencia de comorbilidades.

Posiblemente la comorbilidad que más impacto tiene en el abordaje terapéutico del asma polínico es la rinitis. El tratamiento de la rinitis alérgica puede mejorar algunos aspectos de la sintomatología del asma bronquial.

Los antagonistas del receptor H1 estabilizan una conformación inactiva del receptor de la histamina y actúan como agonistas inversos. Los antihistamínicos (orales y tópicos) mejoran los síntomas de la rinitis, especialmente los exudativos (estornudos, picor nasal, síntomas oculares, etc). Los antihistamínicos de segunda generación tienen menos efectos secundarios y presentan algún efecto antiinflamatorio, aunque sea mínimo que puede contribuir en el efecto terapéutico final de estos fármacos

La rinitis polínica es una enfermedad inflamatoria. Por tanto, debemos reconocer a los glucocorticoides como los fármacos más eficaces en el tratamiento de la rinitis alérgica. La aplicación tópica proporciona una elevada concentración local de fármaco en la mucosa nasal, con un mínimo riesgo de efectos sistémicos. Mejoran la totalidad de los síntomas nasales, especialmente la obstrucción nasal y los síntomas oculares. Constituyen la primera línea de tratamiento de la rinitis alérgica persistente moderada o grave.

Los antileucotrienos son eficaces en la rinitis y conjuntivitis alérgica, mostrándose igual de eficaces que los antihistamínicos. El montelukast redujo significativamente las puntuaciones de los síntomas diarios de rinitis, las evaluaciones globales de la situación clínica y la calidad de vida, y mejoró el control del asma bronquial.

Las vacunas alérgicas son eficaces en el tratamiento de la rinitis y el asma alérgica causada por pólenes, ácaros y algunos epitelios de mamíferos, como el de caballo. Puede alterar el curso clínico de la enfermedad alérgica respiratoria, disminuyendo la incidencia de asma y evitando la aparición de nuevas sensibilizaciones a aeroalérgenos. Aunque es difícil establecer las claves para una inmunoterapia exitosa, posiblemente funcione mejor en niños y pacientes jóvenes, y su indicación debe considerarse según el fenotipo de enfermedad alérgica, su gravedad, el

riesgo beneficio del tratamiento y la actitud psicosocial del pacientes/familia. Por supuesto, se recomienda el uso de la inmunoterapia como estrategia asociada a la farmacoterapia, el control ambiental y la educación en la salud y que sea mejor monocomponente (es decir, preferentemente diseñada frente a un único alérgeno).

Los efectos clínicos del control etiológico (es decir la inmunoterapia) se pueden resumir en a) la eficacia clínica en asma alérgica (fundamentalmente en niños); b) la eficacia en rinitis alérgica y el asma bronquial; c) el efecto sostenido a largo plazo; d) la prevención de nuevas sensibilizaciones alérgicas y e) el efecto preventivo del desarrollo de asma en niños con rinitis alérgica.

En zonas de alta exposición a pólenes, como por ejemplo el polen del olivo en Jaén, el principal problema de manejo clínico es el paciente polínico que presenta un fenotipo exacerbador, y que se caracteriza por la asistencia frecuente a Urgencias durante el periodo de la polinización, el consumo de recursos sanitarios y un impacto significativo en la calidad de vida del paciente. Es estos casos, la detección de este fenotipo y bajo mi punto de vista, indica el uso de alguna de las siguientes modalidades terapéuticas: Una, la terapia con formoterol/budesonida o formoterol/beclometasona como inhalador único como rescate y tratamiento de fondo de control y otra, el uso una terapia fija de salmeterol/fluticasona o formoterol/budesonida o formoterol/fluticasona (que puede ser modificada incrementándola dependiendo de la evolución) y salbutamol a demanda. En ambos casos, asocio siempre el montelukast como tratamiento de control.

6. Bibliografía

- 1) GARCÍA-MOZO H. Poaceae pollen as the leading aeroallergen worldwide: A review. *Allergy* 2017; 00: 1-10. <https://doi.org/10-1111/all.13210>.
- 2) QUIRALTE J, PALACIOS L, RODRÍGUEZ R, CARDABA B, ARIAS DE SAAVEDRA JM, VILLALBA M, ET AL. Modelling diseases: the allergens of *Olea europea* pollen. *Allergy* 2007; 17 Suppl 1: 24-30.

- 3) CHARPIN D, PICHOT C, BELMONTE J, SUTRA JP, ZIDKOVA J, CHANEZ P ET AL. Cypress polinosis: from tree to clinic. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017; 00:1-22. Doi: 10.1007/s12016-0178602-y.
- 4) ALCÁZAR P, GARCÍA-MOZO H, TRIGO M, RUIZ L, GONZÁLEZ-MINERO FJ, HIDALGO P, ET AL. Platanus pollen season in Andalusia (southern Spain): trends and modeling. *J Environ Monit* 2011; 107: 493-500.
- 5) VILLALBA M, BARDERAS R, MAS S, COLÁS C, BATANERO E, RODRÍGUEZ R. Amaranthaceae pollens: review of an emerging allergy in the mediterranean área. *J Investig Allergol Immunol Clin* 2014; 24: 371-81.
- 6) POPESCU FD. Cross-reactivity between aeroallergens and food allergens. *World J Methodol.* 2015;5:31-50.
- 7) PLAZA V, ALONSO S, ÁLVAREZ C, GÓMEZ-OUTES A, GÓMEZ F, LÓPEZ- VIÑA A, ET AL. Spanish guideline on the management of asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016;26 Suppl 1:1-92.

CAPÍTULO 2

MANEJO DE LA ANAFILAXIA POR EL MÉDICO DE ATENCIÓN PRIMARIA

J. FERNANDO FLORIDO LÓPEZ Y M^a JOSÉ ROJAS VÍLCHEZ
U. de Alergología. H Clínico Campus de la Salud. Granada

JULIÁN LÓPEZ CABALLERO
U. de Alergología. Hospital Vithas La Salud. Granada

1. Introducción

El término **Anafilaxia** fue acuñado por Richet y Portier en 1902, con la presentación de sus experimentos, a la Sociedad de Biología en París, sobre la reacción producida en un perro tras una segunda inyección de extracto de toxina de la *Anémoma sulcata* (ortiga de mar), y por los que posteriormente recibieron el premio Nobel en 1913.

No existe una definición universalmente admitida o criterios claros para su diagnóstico, lo que conduce frecuentemente a confusión en el diagnóstico y en el tratamiento. La Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica, define la anafilaxia como una reacción de hipersensibilidad generalizada o sistémica grave, de instauración rápida y que puede causar la muerte (1).

2. Epidemiología

La falta de reconocimiento por los pacientes o sus cuidadores, el infradiagnóstico por profesionales de la salud, el uso de una variedad de definiciones de casos, y medidas de ocurrencia como la incidencia o prevalencia, son problemáticas en muchos estudios epidemiológicos. A pesar de esto, la anafilaxia no es un fenómeno raro y se estima una prevalencia del 0,3 a 5,1% en estudios internacionales (2,3), aunque con diferencias geográficas. Así, en una revisión de 10 estudios Europeos se encontró una incidencia de 1,7 a 1,9 personas/año con un incremento en las dos últimas décadas. En general, la tasa de letalidad de la anafilaxia es baja, no sobrepasando el 0,001 % (4).

3. Causas de la anafilaxia

Como agentes desencadenantes bien reconocidos de las reacciones anafilácticas, se incluyen alimentos, fármacos y picadura de insectos y hasta en el 20% de los casos el agente no es identificado (Anafilaxia Idiopática). A nivel de Servicios de Urgencia, la causa más frecuente en la infancia son los alimentos y en adultos los fármacos y el veneno de himenópteros y por sexos es más frecuente en mujeres que hombres, especialmente con alimentos vegetales y AINEs (4).

Muchos de los factores desencadenantes específicos para el desarrollo de anafilaxia son universales; sin embargo, existen algunas variaciones geográficas importantes. Los alimentos desencadenantes varían de acuerdo con los hábitos alimenticios locales y métodos de preparación. En EEUU y en algunos países de Europa y Asia, la leche, el huevo, cacahuete, nuez, mariscos y pescados son alimentos desencadenantes comunes. En otros países del sur de Europa, las frutas como el melocotón son importantes.

Las poblaciones de insectos difieren de continente a continente y de región a región en el mismo continente. Los himenópteros se han estudiado ampliamente sólo en Europa, América del Norte y Australia, siendo abejas y avispas los principalmente implicados en la anafilaxia que sigue a picadura de insectos.

Los fármacos más a menudo implicados en las reacciones anafilácticas son los antibióticos betalactámicos y otros agentes antinfeciosos no betalactámicos y antiinflamatorios no esteroideos. Cualquier AINE, selectivamente, puede

desencadenar anafilaxia por mecanismo diferente a otras enfermedades exacerbadas por AINE, como asma, rinitis, poliposis nasal, y urticaria.

Como sería de esperar, la importancia de cualquier fármaco o grupo farmacológico, está directamente relacionado con su uso, como ejemplo, en los últimos años asistimos a un incremento importante de reacciones adversas, entre ellas anafilaxia, en relación directa con la administración de Quinolonas, desde que su utilización se ha generalizado

Los agentes de diagnóstico que son, relativamente, causa de anafilaxia incluyen medios de contraste radiológico (MCR) y sustancias colorantes orgánicas tales como fluoresceína.

La alergia al látex es causa de anafilaxia en personal sanitario, pacientes multioperados y aquellos sometidos a múltiples procedimientos diagnóstico-terapéuticos en los que se utilicen objetos que contienen látex (guantes, sondas, catéteres, válvulas, etc.) y sin olvidar las posibles reacciones cruzadas con un amplio grupo de alimentos, fundamentalmente frutas de origen tropical en lo que conocemos como Síndrome Látex-fruta.

4. Diagnóstico

4.1. Sospecha clínica

Debe sospecharse una anafilaxia cuando aparece de manera aguda (en minutos o pocas horas) un síndrome rápidamente progresivo que afecta a la piel o a las mucosas, o a ambas, y que se acompaña de compromiso respiratorio o circulatorio. En la tabla 1 se recogen los criterios ampliamente aceptados con especial énfasis en la rápida instauración una serie de signos y síntomas, los cuales mejoran significativamente la identificación de la anafilaxia con alta sensibilidad (96,7%) y especificidad (82,2%) (5). Dependiendo del agente, la clínica se instaurará en un tiempo inferior a 2 horas, normalmente en 30 minutos tras la ingesta de un alérgeno alimentario y más precozmente en caso de picadura de insectos o medicación administrada vía parenteral.

En la mayoría de los casos aparecen síntomas cutáneos (84%), seguidos de afectación cardiovascular (72%) y respiratoria (68%) (6). Los síntomas respiratorios

aparecen más frecuentemente en niños y los cardiovasculares en adultos. Síntomas digestivos como náuseas y vómitos también pueden estar asociados con anafilaxia.

La presencia de cianosis, saturación $O_2 \leq 92\%$ (94% en niños), confusión e hipotonía, pérdida de conocimiento o incontinencia, confieren gravedad a la anafilaxia (7) Se habla de choque (shock) anafiláctico siempre que exista afectación cardio-vascular con hipotensión.

4.2. Evaluación de la gravedad de la reacción

El sistema del Resucitación Council (ABCDE) (8), es una forma racional de establecer la gravedad de los síntomas, que permite rápidamente evaluar la gravedad y rapidez de evolución. Los criterios diagnósticos principales son:

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

Otros signos acompañantes frecuentes son náuseas, vómitos, y dolor abdominal cólico. En niños menores de dos años es frecuente el decaimiento y el llanto. En niños mayores, principalmente asmáticos, suele iniciarse una tos persistente que progresa a disfonía y sibilancias.

La presentación bifásica de la reacción anafiláctica puede ocurrir entre 4 y 12 horas de los primeros síntomas y hasta en un 20% de los casos y ser de mayor gravedad. El riesgo de presentación bifásica se asocia con el retraso o insuficiente dosis de adrenalina o la no administración de corticoides.

4.3. Factores que incrementan el riesgo de reacciones graves y cofactores que amplifican la anafilaxia

Por parte del paciente se incluyen factores relacionados con la edad, presencia de enfermedades concomitantes como el asma y otras enfermedades respiratorias crónicas, enfermedad cardiovascular, mastocitosis y síndromes de activación mastocitaria y patologías alérgicas graves. Algunas medicaciones concurrentes

como los beta-bloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) pueden también aumentar el riesgo.

Además, los episodios anafilácticos graves o mortales podrían estar asociados con defectos en las vías de degradación de ciertos mediadores, por ejemplo, los niveles basales elevados de triptasa, histamina, bradiquinina (debido a la baja actividad de la ECA en suero), y factor activador de plaquetas (PAF).

Los cofactores aumentan el riesgo de que ocurra una reacción alérgica o de que su gravedad sea mayor. Estos cofactores incluyen el ejercicio, la fiebre, la infección aguda, el estado premenstrual, y el estrés emocional.

En este sentido, la anafilaxia inducida por el ejercicio es la mejor estudiada y a menudo implica la ingestión concomitante de un alimento específico (apio, frutos secos o mariscos) o cualquier otro alérgeno alimentario. La anafilaxia inducida por ejercicio se observan con mayor frecuencia en adolescentes y adultos jóvenes.

La ingestión concomitante de alcohol o un AINE que al aumentar la permeabilidad intestinal y secundariamente la absorción de alérgenos, han sido señalados como cofactores en casos de alergia a alimentos.

4.4. Pruebas de laboratorio

Aunque el diagnóstico de anafilaxia sigue basándose en la clínica y en la presencia de los signos síntomas detallados en la Tabla 1, de forma retrospectiva puede confirmarse con pruebas de laboratorio (fundamentalmente determinación de triptasa e histamina). Las muestras de sangre para la medición de los niveles de triptasa deben obtenerse entre 15 minutos y hasta 3 horas y para la medición de los niveles de histamina entre 15-60 minutos desde la aparición de los síntomas. El aumento de los niveles séricos de triptasa apoyan el diagnóstico clínico de anafilaxia por picaduras de insectos o inyección de medicamentos y en pacientes con hipotensión; sin embargo, los niveles están a menudo dentro de los límites normales en los pacientes con anafilaxia desencadenadas por alimentos y en normotensos. Es de mayor utilidad realizar varias determinaciones de triptasa incluyendo un nivel de referencia tras la recuperación, que su medición aislada durante la crisis (Figura 1). Sigue siendo experimental la determinación en sangre de otros biomarcadores, tales como PAF y carboxipeptidasa A3.

El diagnóstico de anafilaxia es altamente probable si cualquiera de los tres siguientes criterios está presente:

1. Inicio agudo de los síntomas a nivel piel y/o mucosa y al menos uno de los siguientes:

Compromiso respiratorio.

Disminución de la TA o síntomas asociados de disfunción de un determinado órgano.

2. Aparición rápida de dos o más de los siguientes tras la exposición a un alérgeno potencial:

Afectación de piel y/o mucosa.

Compromiso respiratorio.

Disminución de la TA o síntomas asociados.

Síntomas gastrointestinales persistentes.

3. Disminución de la TA en minutos o algunas horas tras la exposición a un alérgeno conocido para ese paciente:

a) Lactantes y niños: PA baja o descenso superior al 30% de la PA sistólica.

b) Adultos: PA sistólica inferior a 90mm Hg o descenso superior al 30% sobre la basal.

Tabla 1. Criterios clínicos para el diagnóstico de anafilaxia.

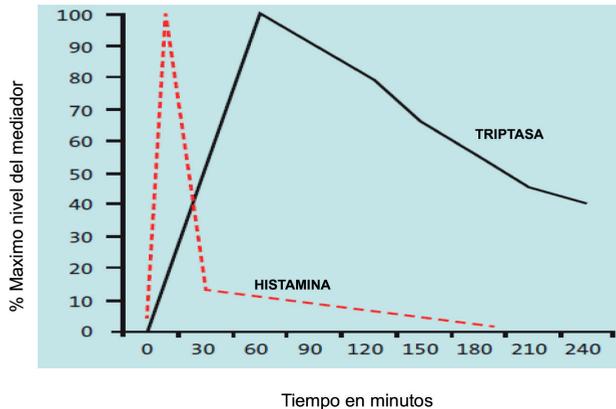


Figura 1. Curvas de triptasa e histamina durante un episodio de anafilaxia.

4.5. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial incluye procesos que afectan a órganos y sistemas mas frecuentemente afectados en la anafilaxia: asma, síncope, ataques de pánico/ansiedad. A veces una crisis de broncoespasmo grave con disnea, tos y sibilancias, que también pueden estar presentes en la anafilaxia, podría plantear dudas diagnósticas, no obstante, prurito, urticaria/angioedema, dolor abdominal e hipotensión no suelen estar presentes en la crisis asmática. Un diagnóstico diferencial más amplio se recoge en la Tabla 2.

Urticaria/Angioedema:

Urticaria idiopática, déficit de C1 inhibidor hereditario o adquirido, angioedema por IECA.

Enfermedades que simulan edema de la vía respiratoria alta:

Reacciones distónicas por metoclopramida, proclorperazina o antihistamínicos, reflujo esofágico agudo.

Síndromes que cursan con eritema o “flushing”:

Carcinoide, postmenopáusico, inducido por alcohol, carcinoma medular de tiroides, VIPomas, síndrome del hombre rojo.

Síndromes neurológicos:

Epilepsia, accidente cerebrovascular.

Otras causas de shock:

Séptico, cardiogénico, hemorrágico.

Distrés respiratorio agudo:

Asma, embolia pulmonar aguda, crisis de pánico, globo histérico, laringoespasmo, disfunción de cuerdas vocales.

Miscelánea:

Reacciones vasovagales, escombroidosis, síndrome del restaurante chino, sulfitos, enfermedad del suero, feocromocitoma, síndrome de hiperpermeabilidad capilar generalizado, hipotonía pos-sollozo.

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de la anafilaxia.

5. Tratamiento de la anafilaxia

La anafilaxia es una urgencia médica que pone en peligro la vida del paciente que la sufre y en el resultado de su tratamiento van a influir la preparación del personal sanitario y no sanitario que atiende al paciente, los medios disponibles, la precocidad en el diagnóstico y sobretodo la rápida puesta en marcha de las medidas terapéuticas oportunas, entre las que destaca la administración de adrenalina de forma precoz.

Los pacientes con anafilaxia requieren una rápida evaluación aplicando el protocolo ABC (del Inglés: Airway, Breathing, Circulation), mantenimiento de la vía aérea, respiración y circulación. En la figura 2 se representa el algoritmo de actuación en caso de sospecha de anafilaxia (7). Los problemas se irán atendiendo según se presenten y con una clara indicación del uso de adrenalina intramuscular como primera línea de tratamiento (1,9).

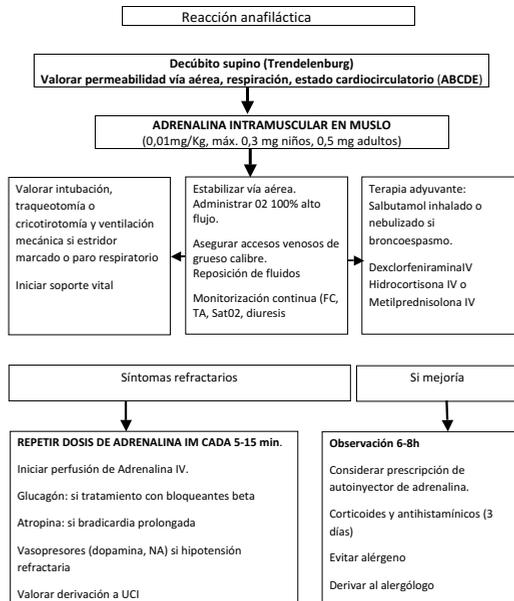


Figura 2: Algoritmo de actuación en la anafilaxia

La adrenalina actúa sobre los receptores alfa-1, produciendo vasoconstricción, mejorando la hipotensión y reduciendo el edema, sobre los receptores beta-1 aumentando la contracción y el ritmo cardíaco y sobre los receptores beta-2 revirtiendo el broncoespasmo y disminuyendo la liberación de mediadores. No existe ninguna contraindicación absoluta de tratamiento con adrenalina en pacientes con anafilaxia; los beneficios superan a los riesgos incluso en pacientes de edad avanzada o enfermedad cardiovascular de base (8). Su perfil de seguridad, vía intramuscular, es excelente aunque algunos pacientes pueden presentar de forma transitoria palidez, palpitaciones, temblor y cefalea. Se administra a dosis de 0,01 ml/kg de peso con dosis de hasta 0,5 ml. En el caso de utilizar autoinyectores la presentación de 0,15 mg estaría indicada para un peso entre 7,5 y 25 kg y a partir de aquí la de 0,30 mg. El intervalo entre dosis repetidas de adrenalina, si son necesarias, debe establecerse al menos cada 5 minutos. La infusión intravenosa de adrenalina estaría indicada en pacientes que necesitan múltiples dosis intramusculares y debería ser administrada por Médicos familiarizados en el uso de fármacos vasopresores como Anestelistas, Médicos de Urgencias o Intensivistas debido a la posibilidad de hipertensión grave, isquemia miocárdica o arritmias por lo que es necesaria la monitorización ECG, de la tensión arterial y pulsioximetría. La administración parenteral de glucagón puede ser útil en pacientes no respondedores a adrenalina, particularmente en los que reciben tratamiento con beta-bloqueantes. En la tabla 3 se recoge la dosificación de los fármacos utilizados (7).

Los antihistamínicos son habitualmente usados en la anafilaxia, pero solo han demostrado utilidad para el control de síntomas cutáneos. La combinación antiH1-antiH2 puede conferir un beneficio adicional a la administración aislada de antiH1. La administración IV de antihistamínicos puede producir hipotensión que parece relacionada con su rápida infusión.

En cuanto a los glucocorticoides, los cuales suelen usarse tanto vía oral como parenteral, su indicación en la anafilaxia vendría apoyada por su efecto beneficioso para prevenir síntomas prolongados de anafilaxia particularmente en pacientes asmáticos, y la aparición de reacciones bifásicas. Su uso debe establecerse como segunda o tercera línea de tratamiento teniendo en cuenta su comienzo de acción lento. En pacientes con estridor causado por edema de la vía aérea superior, se aconseja utilizar budesonida inhalada a altas dosis.

Dosificación de los fármacos utilizados en la anafilaxia	
Adultos	Niños
1.-Adrenalina IM (muslo). Puede repetirse cada 5-15 min	
0,01 mg/Kg, máx 0,5 = 0,3-0,5 mg (solución 1/1000)	0,01 mg/Kg, máx 0,5 mg (solución 1/1000)
2.- Sueroterapia	
Infusión rápida 1-2 l/h	20ml/Kg cada 5-10 min
3.- Infusión IV de adrenalina	
Diluir 1mg de adrenalina en 100 ml SSF = 0,01 mg/ml (1/100.000) DOSIS DE INICIO: 0,5 – 1ml/Kg/h (30-100ml/h), dosis máxima recomendada de 6mg/Kg/h SUSPENSIÓN DE LA INFUSIÓN: de forma progresiva. Vigilar recurrencias	Diluir 1 mg de adrenalina en 100 ml SSF = 0,01 mg/ml (1/100.000) DOSIS: 0,1 -1 µg/Kg/min SUSPENSIÓN DE LA INFUSIÓN: de forma progresiva. Vigilar recurrencias
4.- Glucagón	
1-2 mg/IV/IM en bolo en 5 min	20-30 µg/Kg (máx 1mg): puede repetirse en 5 min
5.- Atropina	
0,5-1 mg en bolo, hasta 3 mg	0,02mg/Kg
6.-Dopamina	
2 amp. (200mg) en 100 ml de SG al 5% DOSIS DE MANTENIMIENTO: < 3ml/h efecto δ; 3- 5 ml/h efecto β1; >5ml/h efecto α1	3mg por peso en Kg=mg de dopamina a diluir en 50ml de suero Administración: 1ml/h = 1 µg/Kg/min Dosis5-20 µg/Kg/min
7.- Noradrenalina	
2 amp. (10mg) en 100ml de SG al 5% DOSIS DE MANTENIMIENTO: comenzar con 5ml/h y subir de 5 en 5 según respuesta	Diluir: 1 mg en 100ml de SG 0,01 mg/ml Dosis: 0,05-1µg/Kg/min

Tabla 3. Dosificación de los fármacos utilizados en la anafilaxia.

6. Seguimiento del paciente con anafilaxia

En el medio y largo plazo, el seguimiento de todos los pacientes que hayan sufrido un episodio de anafilaxia, comienza con la investigación preferente por parte del Alergólogo, con técnicas “in vivo” e “in vitro” de los posibles agentes desencadenantes, tras una

detallada historia clínica. Las medidas preventivas de futuras reacciones incluyen la evitación del alérgeno y si es posible la inmunoterapia alérgica, sobretudo en pacientes alérgicos a al veneno de insectos (Avispas y Abejas). Deben implementarse medidas de educación y formación dirigidas al automanejo de las posibles recurrencias. Los pacientes deberían ser informados acerca alérgenos ocultos, reactividad cruzada entre alérgenos y situaciones de especial riesgo como comer fuera de casa en alérgicos a alimentos.

Es del máximo interés, facilitar a todos los pacientes información acerca de las asociaciones de pacientes alérgicos, tales como AEPNAA (Asociación Española de Personas con Alergia a Alimentos y Látex) o Sociedades Científicas de Alergología que en sus ámbitos de actuación desarrollan protocolos y programas de información y registro de pacientes con anafilaxia, como el programa AIRE del 061 de la Consejería de Salud (aire.saludresponde@juntadeandalucia.es), que desde el año 2008 esta operativo en la Comunidad Autónoma de Andalucía.

El seguimiento de un paciente que haya sufrido anafilaxia, incluye un plan de actuación de la situación urgente con descripción de los síntomas y signos y que básicamente consistirá en:

- Informar a un acompañante de la situación (si es posible).
- Plantear si debe autoadministrarse adrenalina, y si es así, hacerlo inmediatamente.
- Llamar al teléfono de emergencias (112/061) y/o acudir al punto de atención de Urgencias más cercano

7. Autoinyectables de adrenalina: indicaciones

La evidencia obtenida de estudios observacionales, en modelos animales, “in vitro”, retrospectivos o epidemiológicos incluyendo estos últimos los de mortalidad, indican que la rápida administración de adrenalina es el tratamiento inicial de la anafilaxia. Los estudios de mortalidad proporcionan particular evidencia al constatar que, sólo el 14% de las 164 personas con anafilaxia fatal había recibido adrenalina antes de la parada cardiorrespiratoria (10). El tiempo transcurrido hasta el fallecimiento era de 5 minutos después de la administración parenteral de un agente diagnóstico o terapéutico, 15 minutos después de una picadura de insecto, y 30 minutos tras la ingestión de alimentos.

La adrenalina, algunos antihistamínicos y corticoides se han utilizado en el tratamiento de la anafilaxia antes de la era de los ensayos clínicos controlados y de la generalización de la medicina basada en la evidencia. Por problemas metodológicos fáciles de entender, la mayor evidencia externa en ausencia de tales estudios en el tratamiento de la anafilaxia, aconseja con un alto grado de recomendación el uso de adrenalina (11).

Existe un gran número de indicaciones relativas basadas en series de casos o el consenso de expertos (Tabla 4). Como guía, la presencia de una indicación debe conducir a la consideración de la prescripción de un autoinyector de adrenalina; en presencia de dos o más indicaciones, la consideración es fuerte y se debe hacer la prescripción. Es el Alergólogo, el responsable de dilucidar y equilibrar las ventajas y desventajas de la prescripción, en caso de duda. No existen referencias de alta calidad, para ayudar a decidir cuántos auto-inyectores de adrenalina deben estar disponibles en cada individuo. El porcentaje de pacientes que requiere una mayor dosis de adrenalina intramuscular después de la primera administración de un autoinyector, puede representar hasta el 32% en diferentes grupos de pacientes. En pacientes alérgicos a alimentos o la co-existencia de asma parecen ser indicaciones de que el paciente puede necesitar la administración de más un autoinyector.

<p>Indicación absoluta para la prescripción, de al menos, un autoinyector Anafilaxia desencadenada por alimentos, látex o aeroalergenos. Anafilaxia inducida por ejercicio. Anafilaxia idiopática. Coexistencia de asma persistente no controlado, moderado/grave y alergia a alimentos. Alergia a himenópteros en adultos con reacciones sistémicas previas (no recibiendo ITA de mantenimiento) en niños con reacciones sistémicas salvo reacciones cutáneas/mucosas aisladas. Trastornos mastocitarios o elevación basal de triptasa junto a reacciones sistémicas por picadura de insectos incluso en pacientes recibiendo ITA.</p>
<p>Considerar prescribir al menos un autoinyector en alguno de los siguientes factores (especialmente si esta presenta mas de uno) Reacción adversa leve-moderada con frutos secos (cacahuete). Adolescentes y adultos jóvenes con alergia a alimentos. Reacción adversa previa, leve-moderada por alimentos, venenos látex o aeroalergenos, en pacientes con residencia lejana a centro de asistencia sanitaria. Reacción adversa previa , leve-moderada, por trazas de alimentos.</p>

Tabla 4. Indicaciones para la prescripción del autoinyector de adrenalina.

8. Bibliografía

- 1) MURARO A, et al (2014). «On behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy», Allergy 69, pp. 1026-1045.
- 2) TEJEDOR ALONSO MA, et al (2015) «Epidemiology of anaphylaxis», Clin Exp Allergy 45, pp. 1027-39.
- 3) LIEBERMAN P, et al (2006). «Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group», Ann Allergy Asthma Immunol 97, pp. 596-602.
- 4) PANESAR SS, et al (2013). «The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review», Allergy 68, pp.1353–1361.
- 5) CAMPBELL RL, et al (2012). «Evaluation of national institute of allergy and infectious diseases/food allergy and anaphylaxis network criteria for the diagnosis of anaphylaxis in emergency department patients», J Allergy Clin Immunol 129, pp.748–752.
- 6) WORM M, et al (2012). «Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe», Allergy 67, pp. 691–698.
- 7) CARDONA V et al (2011). «Grupo de trabajo de la Guía GALAXIA de actuación en anafilaxia. Guideline for the management of anaphylaxis», Med Clin (Barc) 136(8), pp. 349–355.
- 8) Working Group of the Resuscitation Council (UK). «Emergency treatment of anaphylactic reactions», www.resus.org.uk. Resuscitation Council (UK). Update 2008.
- 9) SIMONS FE et al (2011). «World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis», 4 (2), pp.13-37.
- 10) PUMPHREY RSH (2000). «Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions», Clin Exp Allergy 30, pp.1144-50.
- 11) RUDDERS SA et al (2010). «Multiple epinephrine doses for stinging insect hypersensitivity reactions treated in the emergency department», Ann Allergy Asthma Immunol 105, pp. 85-93.

CAPÍTULO 3

URTICARIA-ANGIOEDEMA: ¿QUÉ DEBEMOS SABER PARA NO CONFUNDIR A NUESTROS PACIENTES?

**MARÍA ANTONIA NAVARRETE DEL PINO,
LUIS PALACIOS COLOM Y MANUEL ALCÁNTARA VILLAR**
Unidad de Alergología. Complejo Hospitalario de Jaén

1. Introducción

La urticaria es una manifestación de un grupo heterogéneo de enfermedades, caracterizada por la aparición súbita de habones pruríticos (ronchas), que blanquean a la dígito-presión y desaparecen en menos de 24 horas sin dejar lesión residual. Estos habones se producen cuando estímulos inmunológicos o no inmunológicos desencadenan la liberación de mediadores de la inflamación, que producen aumento de la permeabilidad vascular y edema en la dermis superior. Hasta en un 50% de los casos, la urticaria se puede acompañarse de angioedema, que es la misma reacción pero en la dermis profunda y tejido celular subcutáneo.

Se trata de una enfermedad de la piel, con una prevalencia durante la vida del 8.8% para todos los tipos de urticaria. En el caso de la urticaria crónica (> 6 semanas), la prevalencia durante la vida es del 1.8%, con una prevalencia puntual de aproximadamente el 0.6% en España, padeciendo urticaria crónica espontánea

(sin factor desencadenante específico) 2/3 de ellas. Tanto en la urticaria aguda como crónica, la prevalencia es más frecuente en mujeres, con una proporción en urticaria crónica de 2:1. Entre niños y adolescentes la urticaria aguda es más común que la crónica.

Referente a la edad de aparición, aunque sin diferencias significativas, hay dos picos en la que se da con mayor frecuencia: entre los 18 y 29 años y a partir de los 50 años.

Respecto al curso natural, la urticaria-angioedema suele ser un cuadro benigno y autolimitado en la mayoría de los casos, sin embargo, tiene un impacto devastador en la calidad de vida de quienes la padecen, tanto a nivel físico como psicológico, constituyendo un motivo de consulta frecuente en Urgencias, Atención Primaria y en el especialista (alergólogo/dermatólogo). Más aún en el caso de la urticaria crónica, en la que la evolución es impredecible, durando los síntomas entre 1 y 5 años en la mayoría de los casos, pero puede prevalecer décadas.

Y aunque el angioedema puede acompañar a la urticaria, se trata de una enfermedad cutánea con su propia entidad cuando éste se manifiesta aislado. Dentro de este grupo, hay que destacar el angioedema por IECAS, observándose en el 0.1% al 0.7% de los pacientes tratados con IECAS. Debido a que los IECAS son una medicación que se prescribe con frecuencia, el angioedema por IECAS se encuentra con más frecuencia que el angioedema por déficit de C1-inhibidor. La clínica de angioedema también ha sido asociada con otros medicamentos, como son los fármacos bloqueadores del receptor de angiotensina (ARA II), con un fármaco inhibidor de la renina (aliskiren) y con los inhibidores de la DPP-4 (gliptinas) para el tratamiento de la diabetes. La tasa de angioedema en pacientes tratados con un ARA es sustancialmente menor en comparación con los pacientes tratados con un IECA.

2. Patogenia

El mastocito es la célula efectora primaria en la fisiopatología de la urticaria. Se localizan a nivel de la dermis y alrededor de vasos sanguíneos, linfáticos, nervios y anejos cutáneos. Esta célula almacena en su citoplasma múltiples gránulos que contienen histamina y otras sustancias vasoactivas.

Cuando el mastocito es estimulado se desencadena su degranulación y liberación brusca de mediadores: histamina, prostaglandinas, leucotrienos, interleucinas, factores de necrosis tumoral, tripsina, quimiotripsina, etc. La histamina actuará sobre receptores H1 y H2, localizados en la pared de los vasos sanguíneos, dando lugar a eritema (vasodilatación), edema (aumento de la permeabilidad vascular) y prurito (estimulación nerviosa), característicos de la urticaria.

La estimulación del mastocito puede ser debida a diferentes mecanismos patogénicos: mecanismos inmunológicos (medicamentos, alimentos, venenos de insectos, infecciones, colagenopatías, etc.) y mecanismos no inmunológicos (contrastos radiológicos, alimentos, colorantes y conservantes, opiáceos, polimixina B, AINE, etc.).

3. Clasificación

Los procesos urticariales se pueden clasificar de numerosas formas. A continuación se presenta una clasificación para uso clínico, a pesar de algunas inconsistencias en ella, por ejemplo, urticarias físicas son también condiciones crónicas, pero se agrupan por separado debido a la naturaleza especial de sus factores físicos desencadenantes, mientras que en las urticaria espontáneas agudas y crónicas aparecen ronchas espontáneamente sin estímulos físicos externos.

La urticaria pigmentosa (mastocitosis cutánea), vasculitis urticarial, urticaria familiar por frío y angioedema no histaminérgico (por ejemplo, la deficiencia hereditaria o adquirida del C1 inhibidor) no son considerados como subtipos de urticaria, debido a sus muy diferentes mecanismos patógenos.

El angioedema (AE) se clasifica fundamentalmente en dos tipos, según el mediador principal: histamérgico y bradicinérgico. El AE resultante de la liberación de histamina (histaminérgico) se asocia frecuentemente a urticaria y responde al mismo tratamiento de la urticaria, antihistamínicos y corticoides, precisando a veces tratamiento con adrenalina. Por el contrario, el AE mediado por bradichina (bradicinérgico) no se asocia a urticaria y no responde al tratamiento con dosis óptimas de antihistamínicos, corticoides y adrenalina.

¿QUÉ DEBEMOS SABER PARA NO CONFUNDIR A NUESTROS PACIENTES?

MARÍA ANTONIA NAVARRETE DEL PINO, LUIS PALACIOS COLOM

Y MANUEL ALCÁNTARA VILLAR

Tipos	Subtipos	Definición
Urticaria espontánea	Urticaria aguda espontánea	Ronchas y/o angioedema espontáneos < 6 semanas
	Urticaria crónica espontánea	Ronchas y/o angioedema espontáneos > 6 semanas
Urticaria física	Urticaria de contacto por frío	Por frío (objetos, aire, fluidos, viento)
	Urticaria retardada por presión	Por presión vertical, latencia de 3-12h
	Urticaria por calor	Por calor localizado
	Urticaria solar	Por UV y/o luz visible
	Dermografismo	Fuerza de cizallamiento mecánica, latencia 1-5 minutos
	Urticaria-angioedema vibratorios	Por fuerzas vibratorias (martillo neumático, etc)
Otros tipos de urticaria	Urticaria acuagénica	Por agua
	Urticaria colinérgica	Por aumento de la temperatura corporal (ejercicio físico, estrés..)
	Urticaria de contacto	Por contacto con sustancia urticariogénica
	Urticaria/Anafilaxia por ejercicio	Por ejercicio físico

Tabla 1. Clasificación de la urticaria (+/- angioedema).

Tipos	Subtipos	Concepto
Angioedema histaminérgico		<p>Mediado por histamina</p> <p>Se asocia frecuentemente a urticaria</p> <p>Responde al tratamiento con antih1, corticoides y adrenalina</p>
Angioedema bradikinérgico	<p>AE con déficit de C1-INH esterasa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hereditario (I y II) • Adquirido 	Mediado por bradisinina
	<p>AE sin déficit de C1-INH esterasa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AE hereditario relacionado con estrógenos (con/sin mutación FXII) • AE asociado a IECAS 	<p>No se asocia a urticaria</p> <p>No responde al tratamiento con antih1, corticoides y adrenalina</p>

Tabla 2. Clasificación del angioedema.

4. Manifestaciones clínicas

La urticaria y el angioedema son enfermedades de la piel que se caracterizan por la aparición de habones en la dermis superficial (lesión típica de la urticaria) o en la dermis profunda o tejido celular subcutáneo (angioedema).

En la urticaria, los habones o ronchas aparecen de forma brusca, son pruriginosos, evanescentes (tendencia a desaparecer en pocas horas) y blanquean a la dígito-presión. Pueden tener diferente morfología (lineal, serpiginoza, placas, circinadas, puntiformes..), tamaño y ser localizada o generalizada. Al mismo tiempo que desaparecen las lesiones, van apareciendo otras nuevas en otras partes del

cuerpo, lo que hace que los episodios puedan ser de una duración muy variable, desde horas, días, meses o años. Además, los episodios pueden ser únicos o múltiples, tanto de presentación intermitente o frecuente. Generalmente, los pacientes con urticaria, aunque molestos por el picor, presentan buen estado general, sin síntomas sistémicos.

El angioedema se caracteriza por una hinchazón localizada del tejido subcutáneo que puede afectar a cualquier parte del cuerpo. Hay que distinguir entre el angioedema histaminérgico (resultante de la liberación de histamina), de iguales características clínicas y fisiopatológicas que la urticaria, y el angioedema bradikinérgico (mediado por bradicinina). Desde el punto de vista clínico, el AE histaminérgico es generalmente eritematoso y pruriginoso, de contornos limitados, de evolución rápida en menos de 24 horas, asociándose frecuentemente a urticaria. Por lo contrario, en el AE bradikinérgico no se asocia cambio de coloración de la piel, aunque a veces va precedido de un eritema marginado, no hay prurito (puede haber parestesias), las lesiones suelen ser grandes y sin una clara demarcación, resolviéndose en 2-5 días, y no se asocia a urticaria. En cuanto a la respuesta al tratamiento, el AE histaminérgico responde a dosis adecuadas de antihistamínicos y corticoides, precisando en ocasiones adrenalina, mientras que el AE bradikinérgico no responde a dicho tratamiento.

5. Diagnóstico

El diagnóstico de urticaria-angioedema se basa principalmente en la anamnesis y la exploración física. Se ha demostrado que la historia clínica es suficiente en la gran mayoría de casos y que el rendimiento de las pruebas complementarias es muy bajo, no pudiendo demostrar ninguna anormalidad, en la mayoría de los casos. Por tanto, salvo que la historia clínica lo sugiera, no es necesario realizar una extensa batería de pruebas cuando se examina a un paciente con urticaria.

Las pruebas cutáneas, de provocación oral o específicas de las urticarias físicas se realizarán en casos individuales y serán valoradas por el alergólogo.

5.1. Anamnesis

Lo primero es identificar la lesión típica de urticaria, el habón, asociado o no a angioedema.

Posteriormente, hay varios puntos de especial relevancia:

- Duración de los habones: si la duración de los habones es mayor de 24 horas hay que pensar en una urticaria vasculitis.
- Evolución de la urticaria: diferenciar entre aguda (menos de 6 semanas), crónica (más de 6 semanas) o recurrente (episodios agudos recidivantes).
- Dejan o no lesión residual: cuando dejan lesión residual habrá que pensar en una urticaria vasculitis.
- Lesiones pruriginosas y/o dolorosas: el dolor habla a favor de la urticaria vasculitis.
- Tamaño, forma y distribución de los habones: según la localización podemos sospechar una urticaria física, por ejemplo la afectación de manos y pies en la urticaria retardada por presión, o sospechar una urticaria por contactantes en el caso de afectación en las zonas expuestas, como ocurre en el síndrome oral.
- Dígito-presión: si el habón desaparece o no (urticaria vasculitis).
- Frecuencia y localización del angioedema asociado.
- Antecedentes familiares.
- Síntomas sistémicos asociados (artromialgias, fiebre, síndrome constitucional..) puede guiar hacia una posible etiología infecciosa, enfermedad inflamatoria, neoplásica, etc.
- Ocupaciones o aficiones.
- Factores desencadenantes: alimentos, medicamentos, neumoalergenos, (pólenes o epitelios), desencadenantes físicos, picaduras de insectos, estrés, trastornos psicosomáticos o psiquiátricos, etc. Hay que tener en cuenta que las urticarias causadas por alimentos o fármacos son de duración inferior a 24-48 horas y la tolerancia posterior al agente sospechoso descartaría su implicación. En el caso de la urticaria crónica, la gran mayoría de pacientes no presenta evidencia de factores de exacerbación, siendo los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) el único desencadenante reconocido de la urticaria crónica

espontánea. Así mismo, hay que destacar que la urticaria crónica no es una manifestación de una alergia alimentaria mediada por IgE, aunque en algunos casos la alergia alimentaria puede tener lugar independientemente de la urticaria crónica espontánea. En definitiva, en un porcentaje alto de las urticarias-angioedema, tanto agudas como crónicas, no se puede conocer la causa, siendo clasificada como urticaria-angioedema aguda o crónica espontánea/idiopática.

5.2. Exploración física

Hay que realizar una exhaustiva exploración cutánea, atendiendo a la morfología y disposición de la lesión típica de la urticaria, el habón, que como hemos dicho previamente, consiste en un área edematosa central, de tamaño variable, rodeada casi siempre por una zona rojiza periférica, que desaparece con la dígito-presión.

En el caso de angioedema, como se ha mencionado previamente, el AE histaminérgico es generalmente eritematoso, pruriginoso y de contornos limitados, asociado habitualmente a urticaria. En cambio, el AE bradikinérgico no asocia cambio de coloración de la piel, aunque a veces va precedido de un eritema marginado, no hay prurito (puede haber parestesias) y las lesiones suelen ser grandes y sin una clara demarcación. También hay que destacar que el angioedema por IECAS tiene predilección por la cara y la lengua.

La escala de actividad de la urticaria (UAS) y escala de actividad del angioedema (AAS) se pueden utilizar, en el momento del examen físico, para evaluar la gravedad de la urticaria crónica espontánea y la respuesta al tratamiento. Además, se puede evaluar la calidad de vida de estos pacientes con urticaria crónica espontánea a través del Cuestionario de calidad de vida relacionada con la salud en la urticaria crónica (CU-Q2oL), único instrumento disponible específicamente para ello.

¿Cuántos habones han aparecido en las últimas 24 horas?	Puntuación
Ninguno	0
Leve (< 20 habones/24h)	1
Moderada (20-50 habones/24h)	2
Intensa (> 50 habones/24h)	3

¿Intensidad del picor en las últimas 24horas?	
Nada	0
Leve (presente pero no molesto)	1
Moderado (molesto pero no interfiere en las actividades diarias normales o sueño)	2
Intenso (picor intenso que molesta hasta llegar a interferir en las actividades diarias normales o el sueño)	3

Tabla 3. Escala de actividad de la urticaria (UAS).

5.3. Pruebas complementarias

- **Estudio alergológico:** tendrá una rentabilidad alta en el caso de sospecha de causa exógena (contactantes), como es la ingesta de alimentos, toma de fármacos, contacto con látex, relación con neuroalérgenos, picadura de insectos o consumo de pescado crudo (Anisakis). Se realizarán pruebas cutáneas y/o pruebas in vitro (IgE específica), valorando según estos resultados las pruebas de provocación controlada.
- **Relación con estímulos físicos:** si se sospecha una urticaria física, realizaremos las pruebas indicadas para cada una de ellas, con un alto rendimiento diagnóstico (Tabla 4)
- **Otros estudios complementarios:** en el caso de sospechar una urticaria crónica espontánea, se realizará un hemograma completo, análisis de anticuerpos tiroideos, de función tiroidea, de velocidad de sedimentación y de la proteína C reactiva en suero. Si la urticaria es crónica y de mala evolución, sospechando una vasculitis o colagenopatía, puede realizarse un estudio más completo con complemento, ANA, proteinograma, orina y pruebas de función renal y hepática.
- **La biopsia cutánea** sólo está recomendada cuando las lesiones de la piel duran más de 24 horas.
- **Estudio del complemento:** si el angioedema es predominante y se sospecha angioedema bradicinérgico, hay que confirmarlo y hacer el diagnóstico diferencial entre los diferentes tipos de éste. Se debe solicitar estudio del complemento, con la medición de C4, C1q, C1-inhibidor y función del

C1-inhibidor. La mayoría de los pacientes con déficit del C1 inhibidor (casi el 100%) tienen un nivel bajo de C4. Si el déficit de C1 inhibidor no puede ser confirmado con pruebas de laboratorio, hay una fuerte historia familiar de angioedema sin urticaria y existe la no respuesta a altas dosis de antihistamínicos, apoyan un diagnóstico de angioedema hereditario (AEH) con C1 inhibidor normal. La búsqueda de la mutación del FXII se puede realizar en estos pacientes y si se detecta se podría confirmar un diagnóstico de AEH con C1 inhibidor normal, sin embargo la falta de mutación FXII no descarta este diagnóstico. En el angioedema adquirido, el nivel de C1q, el cual es normal en los pacientes con AEH, con raras excepciones, es bajo en la mayoría de los casos. La existencia de un tumor maligno o la detección de autoanticuerpos C1 inhibidor, apoya fuertemente un diagnóstico de angioedema adquirido debido a la deficiencia de C1 inhibidor. El diagnóstico de angioedema idiopático se basa en la exclusión de causas conocidas de angioedema, incluida el déficit de C1 inhibidor. En la tabla 5 se muestran los perfiles del complemento en diversas formas de angioedema recurrente.

Urticaria física	Prueba específica
Dermografismo	Presión moderada sobre la piel con un objeto no punzante
Urticaria por frío	Test del cubito de hielo
Urticaria colinérgica	Desencadenada por baño o ducha caliente o ejercicio
Angioedema vibratorio	Aplicación de un estímulo vibratorio
Urticaria retardada por presión	Aplicación de peso en antebrazo entre 3 y 5 kg durante 10-20 minutos
Urticaria solar	Exposición de la piel a diferentes longitudes de onda
Urticaria inducida por el ejercicio	Desencadenada por el ejercicio, pero no por calor
Urticaria acuagénica	Inmersión en agua o aplicación de toallas húmedas

Tabla 4. Pruebas diagnósticas en urticarias físicas.

Tipo de angioedema	C1-INHIBIDOR	C1-INHIBIDOR FUNCIONAL	C4	C1q
AEH I (cuantitativo)	Bajo	Bajo	Bajo	Normal
AEH II (funcional)	Normal/alto	Bajo	Bajo	Normal
AEH con C1-INH normal	Normal	Normal	Normal	Normal
AE adquirido con déficit C1-INH	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Angioedema por IECA	Normal	Normal	Normal	Normal
Angioedema idiopático	Normal	Normal	Normal	Normal

Tabla 5. Niveles de complemento en el diagnóstico de angioedema.

El resto de pruebas se aconseja si existe sospecha por la historia clínica de alguna patología subyacente.

El enfoque diagnóstico en los niños debe ser igual que en adultos. No obstante, hay que señalar que los niños son más propensos a desarrollar urticaria aguda secundaria a una infección.

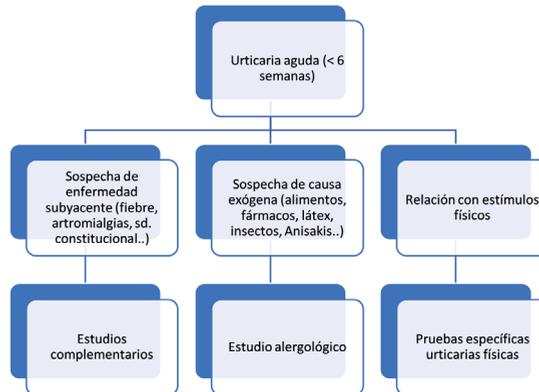


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la urticaria aguda.

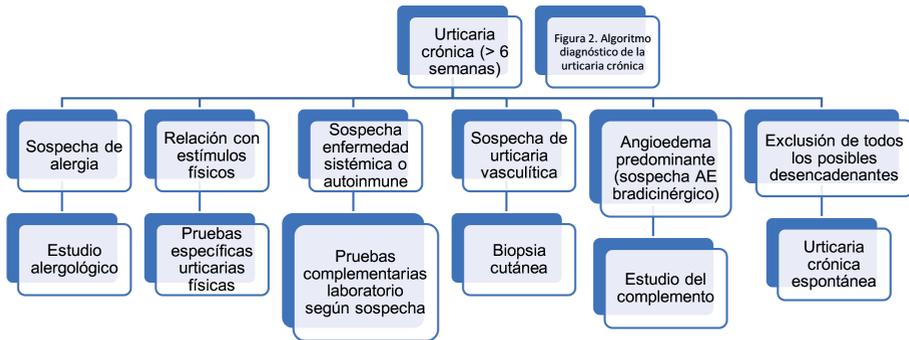


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de la urticaria crónica.

6. Tratamiento

6.1. Urticaria y angioedema histaminérgico

6.1.1. Tratamiento específico

Este tratamiento va a depender de cuál sea la causa, la cual se ha determinado previamente tras una detallada historia clínica y en caso necesario, unas pruebas complementarias.

Si se consigue identificar el alérgeno responsable (alimentos, medicamentos, látex..), el tratamiento se basará en una eliminación del agente causante.

En el caso de las urticarias físicas, se evitará el estímulo físico desencadenante en la medida de lo posible (roce, presión, frío..). En general, tienen respuesta parcial a antihistamínicos a excepción de la urticaria por presión, que responde únicamente a corticoides.

El tratamiento del estrés puede ayudar.

Cuando la urticaria está en relación con una patología subyacente, ya sea infecciosa, parasitaria, inflamatoria o autoinmune, las medidas terapéuticas específicas para la misma serán el tratamiento indicado.

No es necesario recomendar una dieta restrictiva a los pacientes que sufren urticaria crónica, ya que ésta no está relacionada con la alergia alimentaria mediada por IgE.

Urticaria vasculitis: el tratamiento se apoya fundamentalmente en el empleo de corticoides sistémicos.

6.1.2. Control de los síntomas

6.1.2.1. Antihistamínicos H1

En la mayoría de los casos de urticaria el tratamiento se reduce al control de los síntomas, siendo los antihistamínicos H1 el tratamiento de elección. Deben evitarse los **antihistamínicos H1** de primera generación (clorfeniramina, hidroxicina, etc), debido a que provocan efectos indeseables como son la sedación, somnolencia y fatiga que a su vez alteran la función cognitiva, la memoria y el rendimiento psicomotor. Por tanto, se recomienda encarecidamente el uso de los nuevos antihistamínicos H1 de segunda generación no sedantes, tanto en la urticaria aguda como crónica, cuya relación riesgos/beneficios es superior.

En los casos de urticaria en los que la dosis estándar de antihistamínicos H1 no es efectiva, existen evidencias de que un aumento de la dosis de hasta cuatro veces puede controlar los síntomas sin comprometer la seguridad del paciente, por lo que se aconseja emplear dosis altas de antihistamínicos como segundo paso de tratamiento. Además, no se ha podido demostrar que el tratamiento con una combinación de antihistamínicos sedantes y no sedantes sea más eficaz que aumentar la dosis del mismo antihistamínico. No obstante, como en el caso de la urticaria a frigore, un método útil podría ser empezar con una dosis cuatro veces superior y continuar con una reducción de la dosis en función de la respuesta clínica.

Respecto a la elección del antihistamínico H1 no sedante, se han referido diferencias individuales en la respuesta y la tolerancia a los diferentes antihistamínicos, por lo que los pacientes deben tener la opción de escoger entre dos o más antihistamínicos H1 no sedantes.

En la urticaria crónica espontánea, los antihistamínicos se deben administrar de forma continuada, pues los efectos beneficiosos a demanda parece que son bajos.

6.1.2.2. *Corticoides*

Los ensayos clínicos controlados no aportan datos que respalden el tratamiento prolongado con **esteroides** sistémicos en la urticaria crónica, y el uso a largo plazo de corticoides no está recomendado debido a sus efectos secundarios. Se pueden utilizar en la urticaria aguda y en ciclos cortos en pacientes con episodios de exacerbación severa de su urticaria crónica, especialmente si van acompañados de angioedema o en paciente con una respuesta mínima o parcial al tratamiento con antihistamínicos.

6.1.2.3. *Adrenalina*

Se puede utilizar en un cuadro agudo de urticaria y/o angioedema, por vía intramuscular o subcutánea, en caso de riesgo vital.

6.1.2.4. *Antihistamínicos H2*

Respecto a los antihistamínicos H2, una revisión de los estudios recientes no permite tomar una decisión concluyente sobre el uso de los antagonistas del receptor H2 en la urticaria.

6.1.2.5. *Omalizumab*

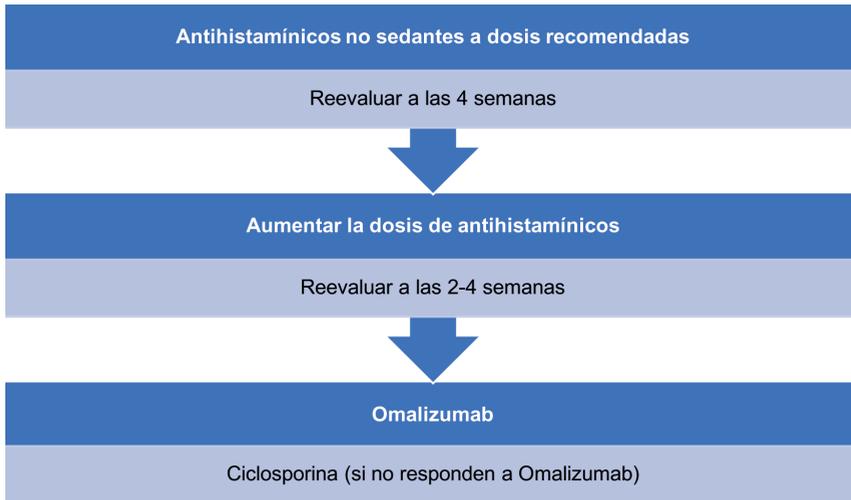
Omalizumab es el único fármaco indicado en Europa y Estados Unidos como terapia suplementaria para el tratamiento de la urticaria crónica espontánea en pacientes adultos y adolescentes (a partir de 12 años) con una respuesta inadecuada al tratamiento con dosis altas de antihistamínicos H1. La dosis de 300 mg administrada por vía subcutánea cada cuatro semanas tiene un perfil de seguridad favorable. Respecto a la duración del tratamiento, son necesarios nuevos estudios para establecerla.

6.1.2.6. *Ciclosporina*

La ciclosporina puede ser considerada como una opción terapéutica, no indicada en la ficha técnica, para el control de la urticaria crónica espontánea en pacientes que no responden a los antihistamínicos ni al omalizumab.

6.1.2.7. *Antileucotrienos*

No hay estudios que respalden el uso de los inhibidores del leucotrieno como opción terapéutica en la urticaria crónica espontánea y se desaconseja su uso en ésta.



Nota: se pueden utilizar ciclos cortos de corticoides en caso de exacerbaciones

Figura 3. Algoritmo de tratamiento de la urticaria crónica espontánea (FERRER, M., et al. (2015). «Management of urticaria: not too complicated, not too simple», Clin Exp Allergy 45 (4), pp. 731-43).

6.1.3. La urticaria en niños

La urticaria en niños se debe manejar igual que en los adultos. Igualmente, se deben evitar los antihistamínicos H1 de primera generación debido al probable impacto en el rendimiento escolar. Actualmente, ketotifeno y cetirizina se puede utilizar en los niños a partir de los 6 meses; levocetirizina, loratadina, desloratadina y ebastina se pueden utilizar desde los 2 años de edad; y rupatadina se puede utilizar a partir de los 6 años. En el caso de omalizumab, se necesitan datos a largo plazo para poder valorar si es una alternativa más segura y más barata que el resto de tratamientos disponibles.

6.1.4. La urticaria en el embarazo y la lactancia

Durante el embarazo se utilizarán antihistamínicos clasificados en la categoría B (es decir, probablemente seguros, aunque sin estudios en mujeres) como

tratamiento de primera línea de la urticaria, utilizando el mínimo nivel de medicación que sea efectivo. Estos antihistamínicos son: clorfeniramina, loratadina, cetirizina y levocetirizina. La hidroxicina es el único fármaco antihistamínico que está contraindicado en el embarazo, tal y como se indica en la ficha técnica de éste.

Y en la lactancia, sólo está recomendado el uso de antihistamínicos H1 loratadina y cetirizina, utilizándose la mínima dosis posible y la duración más breve del tratamiento, y sólo cuando los beneficios del tratamiento superen los posibles riesgos. La clorfeniramina puede provocar sedación y dificultar la alimentación de los lactantes, por lo que se debe evitar su uso durante la lactancia.

6.2. Angioedema bradicinérgico

En el tratamiento del angioedema no histaminérgico no profundizaremos ya que no corresponde con el objetivo de este capítulo. Aun así, hay que diferenciar el tratamiento de los ataques, del tratamiento profiláctico (a corto y largo plazo). Todos los pacientes con déficit de C1 inhibidor deben tener un plan establecido de tratamiento. Además, estos pacientes, en algunos casos, poseen medicación de rescate para su autoadministración o para aportarlos en los servicios de urgencias, ya que algunos de estos fármacos no están disponibles en todos los centros.

7. Bibliografía

- 1) ALLEN KAPLAN, MD., et al. (2015). «Timing and duration of omalizumab response in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria», *The J Allergy and Clin Immunol*. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.08.023.
- 2) CABALLERO, T., et al (2011). «Consensus Statement on the Diagnosis, Management, and Treatment of Angioedema Mediated by Bradykinin. Part II: Treatment, Follow-up, and Special Situations», *J investig Allergol Clin Inmunol* 21 (6), pp. 411-22.
- 3) CICARDI, M., et al. (2010). «Acquired angioedema», *Allergy Asthma Clin Immunol*. 6, pp. 14.

- 4) CICARDI, M., et al. (2012). «Evidence-based recommendations for the therapeutics mangement of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group», *Allergy* 67, pp. 147-157.
- 5) FERRER, M., et al. (2015). «Management of urticarial: not too complicated, not too simple», *Clin Exp Allergy* 45 (4), pp. 731-43.
- 6) FERRER, M., et al. (2010). «Urticaria y Angioedema», Recomendaciones y algoritmos de práctica clínica, Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica.
- 7) FLORIDO, F., et al. «Urticaria y Angioedema», Recomendaciones de continuidad asistencial en patología alérgica, Sevilla, Servicio Andaluz de Salud, Consejería de Salud, Junta de Andalucía.
- 8) VESTERGAARD, C., et al. (2017). «Tratamiento de la urticaria crónica espontánea con respuesta inadecuada a antihistamínicos H1: opinión de expertos», *European Journal of Dermatology*, vol. 27, nº.1.
- 9) ZUBERBIER, T., et al. ((2009). «EEACI/GA2LEN/FED/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria», *Allergy* 64 (10), pp. 1417-26.

CAPÍTULO 4

EFICACIA DE LA INMUNOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS RESPIRATORIAS

ALFONSO MIRANDA PÁEZ

Unidad de Alergología Complejo Hospitalario Carlos Haya de Málaga

1. Introducción

El tratamiento inmunoterápico con alérgenos (IA) en las enfermedades respiratorias alérgicas, fundamentalmente de rinoconjuntivitis y/o asma bronquial, consiste en la adecuada administración, de extractos de alérgenos de contrastada calidad, lo que en la actualidad se puede llevar a cabo por vías diversas, en pacientes afectados de estas patologías, desencadenadas por la inhalación de esos alérgenos.

Sin haber sido descubierta aún la IgE, inmunoglobulina responsable por excelencia de la patología alérgica respiratoria, por el matrimonio japonés Ishizaka en 1966, ya hace algo más de cien años Leonard Noon, observó y posteriormente publicó en la prestigiosa revista Lancet, que la inoculación de extracto de polen de gramíneas, en pacientes afectados de Fiebre del Heno, conseguía prevenir los síntomas de dicha enfermedad. (1)

Desde entonces se han venido sucediendo con carácter creciente, ensayos clínicos de IA controlados con placebo en rinoconjuntivitis y asma alérgicas de tal

EFICACIA DE LA INMUNOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO
DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS RESPIRATORIAS

ALFONSO MIRANDA PÁEZ

manera que en la actualidad es considerado por la Organización Mundial de la Salud, como el único tratamiento capaz de modificar el curso natural de las enfermedades alérgicas, pudiendo también impedir el desarrollo de asma bronquial en pacientes con rinitis alérgica. (2)

A lo largo de estos cien años se ha venido desarrollando diferentes estrategias de IA, en cuanto a vías de administración, llegando así desde la vía subcutánea clásica, a la sublingual de los últimos años; y así mismo se han venido mejorando la calidad de los productos empleados, pasando de extractos nativos cada vez más purificados, a extractos modificados, polimerizados, con menores posibilidades de ocasionar reacciones adversas, y mejorando su eficacia.

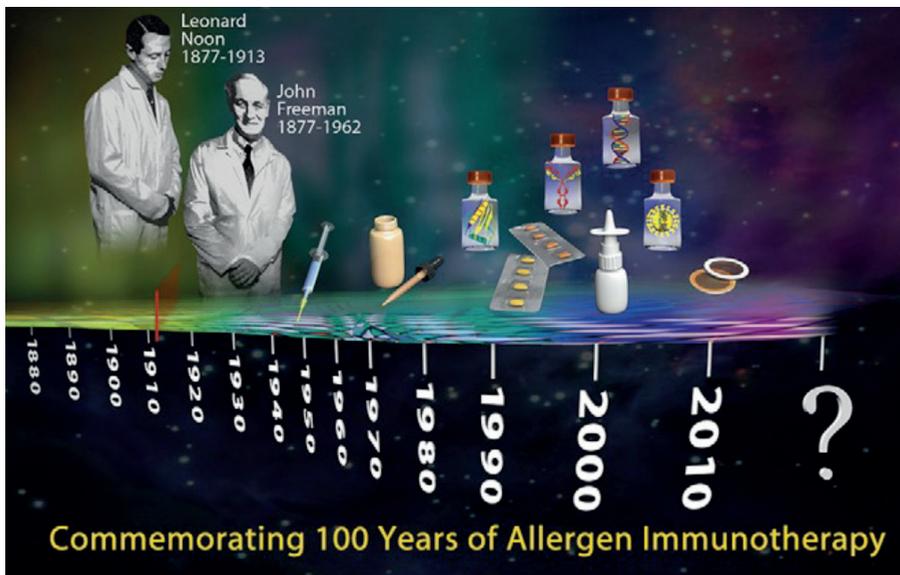


Figura 1. Esquema evolutivo de la IA en el último siglo.

2. Mecanismos de acción de la Inmunoterapia con aeroalergenos

La administración de extractos alérgicos en pacientes afectados de rinoconjuntivitis o asma en los que sospechemos un papel determinante en estos procesos, las sensibilizaciones a alérgenos determinados, pretende, disminuir en lo posible, incluso hacer desaparecer, estas sensibilizaciones, consiguiendo así aminorar o erradicar estos factores etiológicos desencadenantes, causa fundamental de la enfermedad.

La IA produce una amplia cascada de cambios inmunológicos (Figura 2A y B) en las células T y B que se traducen en disminución de la reactividad al alérgeno, tanto a nivel cutáneo (Figura 3) como en mucosas así como en producción de anticuerpos IgG4 anti alérgeno.

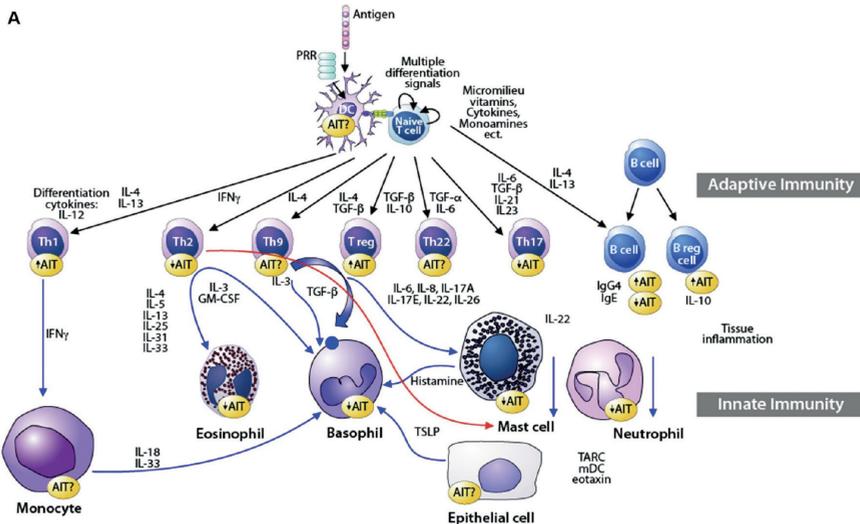


Figura 2A. Se puede apreciar en el esquema como el antígeno, es procesado por células dendríticas (DC), y dependiendo de sus características (polisacárido de pared bacteriana , acaro, polen etc..) , estas , inducirán diferentes diferenciaciones en las células T nativas (Naive TC), que por medio de producción de diversas citoquinas , actuaran sobre cueas efectoras de respuestas alérgicas. A su vez en circuitos amarillos pueden apreciarse potenciales acciones de la IA, fundamentalmente la generación de de células T reguladoras (Treg), de células B productoras de IgG4,y Células TH1 productoras de gamma Interferón. TSLP (linfopoyetina estromal timica).

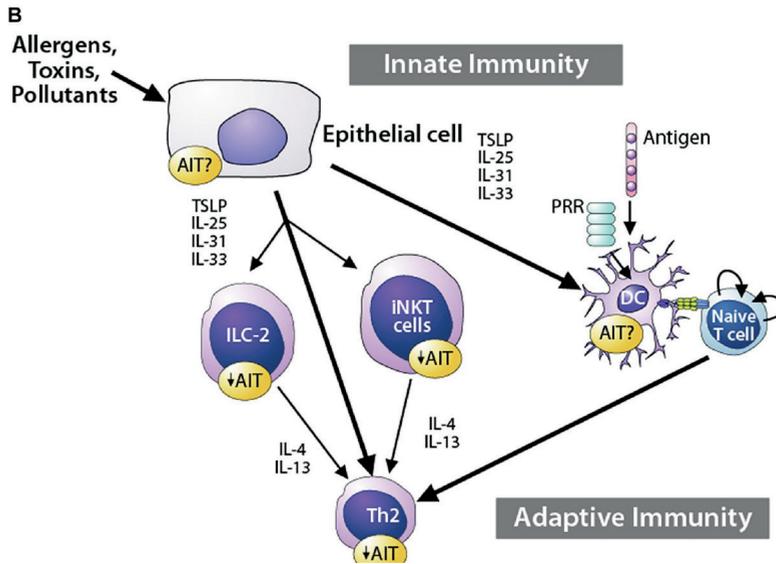


Figura 2B. las células Epiteliales del árbol respiratorios juegan un importante papel, produciendo citoquinas altamente proinflamatorias y que “colaboran con otras mencionadas en Figura 2, y contribuyen a la respuesta inflamatoria alérgica. INKT cells-Celulas Natural Killer. ILC-2 -Células Linfoides innatas.

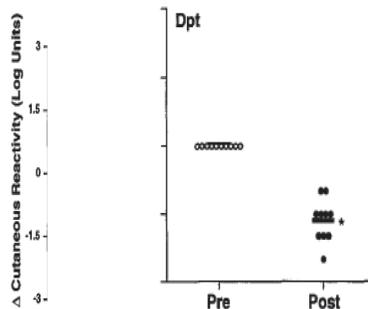


Figura 3. Se aprecia una clara disminución de la reactividad cutánea antes y después de IA, en este caso con ácaros ($p < 0.01$).

La penetración de alérgenos en la vía respiratoria de individuos genéticamente susceptibles, con la colaboración indispensable de las células dendríticas (DC), conduce a la diferenciación de linfocitos nativos, en Linfocitos TH2 productores de citoquinas que inducirán tanto la producción de IgE alérgeno específica por los Linfocitos b (B cell), como la participación de células inflamatorias (eosinófilos y otras), responsables todos en última instancia de la inflamación alérgica. Es un proceso paulatino, donde el alérgeno va siendo procesado por las DC en cantidades inicialmente muy pequeñas. La IgE específica producida, se combinará con los receptores de alta afinidad existentes en la membrana celular de mastocitos y basófilos, quedando estas células en disposición de ser “degranuladas” si nuevas penetraciones de alérgenos se produjesen, y estos se combinarían con esas moléculas de IgE ya fijadas en los mencionados receptores.

La administración de alérgeno, siguiendo una determinada estrategia, consistente en dar unas cantidades inicialmente no tan pequeñas, induce un procesamiento diferente por parte de las DC, que conduce a una diferenciación por parte de las Células T nativas, hacia Células T reguladoras (CTreg), fundamentales para inducir un estado de tolerancia hacia el alérgeno. Estas CTreg expresan moléculas FOXP3 (Forkhead box proteína 3) en su membrana.

También se demostró que la IA induce apoptosis de los linfocitos TH2, contribuyendo de esa manera también a la tolerancia al alérgeno (5).

Esto es en resumen la esencia de lo que ocurre, naturalmente con la participación de una compleja red de moléculas efectoras e inhibitorias.

La IA también interviene aminorando la respuesta proinflamatoria de las células epiteliales del árbol bronquial; estas contribuyen al aumento de linfocitos TH2, produciendo citoquinas (IL-25, IL-31, IL-33 y en especial como la lipoproteína del estroma tiroideo-TSLP). Toda esta producción de moléculas inflamatorias es disminuida por la IA. Alguna de ellas con TSLP, está altamente implicada en el llamado “remodelado” de la vía aérea, de nefastas consecuencia a medio y largo plazo.

3. Eficacia de la IA en el Asma Bronquial y la Rinitis alérgicas

Una larga lista de ensayos clínicos y metaanálisis sobre IA controlada a doble ciego con placebo en rinitis y asma, realizados fundamentalmente en las

últimas décadas, no dejan lugar a la duda, a cerca de eficacia seguridad, de este tratamiento en la enfermedad respiratoria alérgica, tanto administrada por vía subcutánea (SCIT) como sublingual (SLIT).

La mayoría de los estudios de eficacia están realizados con pólenes de gramíneas y ácaros del polvo domestico, pero los hay prácticamente con todo tipo de aeroalergenos.

Hay múltiples evidencias sobre la eficacia de IA en rinitis alérgica, incluso de la persistencia de su efecto en el paso de los años (12).

El primer gran metaanálisis que demostraba la eficacia de la IA en el asma se publicó en 1995 en la prestigiosa de Neumología, American Jornal Respiratorio Criticar Cara Medicine, realizado sobre 20 ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, publicados entre 1954 y 1990, demostrándose mejoría de los síntomas asmáticos, de las Pruebas Funcionales Respiratorias (FEV1), en la hiperreactividad bronquial Inespecífica, así como en los requerimientos de medicación antiasmática por parte de los pacientes (6).

Con posterioridad el mismo autor ha venido publicando varias actualizaciones con metaanálisis realizados sobre bastantes más ensayos clínicos, así el de 2010 (7) incluye 88 ensayos clínicos, con 3792 pacientes asmáticos, y realizados con ácaros (41), pólenes (27) epitelios (10) hongos (2) y látex (2), y algunos con varios alérgenos.

La mayoría de los estudios incluidos en estos metaanálisis están realizados con extractos alérgicos nativos, pero en los últimos 10 años son múltiples los ensayos publicados con extractos alérgicos modificados (Alergoïdes, es decir extractos polimerizados que conservan buena parte de su inmunogenicidad pero no así la alergenidad) consigue niveles de tolerancia a alérgenos en la vía respiratoria, tales que para conseguir los efectos nocivos, previos al tratamiento haya que aumentar varias veces la concentración de los mismos, además de considerables mejorías en cuanto a síntomas asmáticos u uso de medicación (8).

Un aspecto bastante importante a cerca de la reducción en la medicación necesaria para el control de la enfermedad en los niños asmáticos, es que estos pueden disminuir significativamente la cantidad de esteroides inhalados, medicación en estas fases tempranas de crecimiento, tiene acción negativa, como se sabe (9).

La IA administrada por vía sublingual (SLIT) también ha demostrado una alta eficacia tanto en el asma bronquial como en la rinitis alérgica (10); muy recientemente en un estudio llevado a cabo con extracto de ácaros del polvo domestico en tabletas, en pacientes con asma a los que se ha iniciado una reducción del tratamiento con esteroides inhalados, se demuestra una significativa disminución de la probabilidad de desarrollar exacerbaciones graves o moderadas, en los pacientes de grupo de tratamiento activo en comparación con placebo.(11)

Hay múltiples evidencias sobre la eficacia de IA en rinitis alérgica, incluso de la persistencia de su efecto en el paso de los años (12).

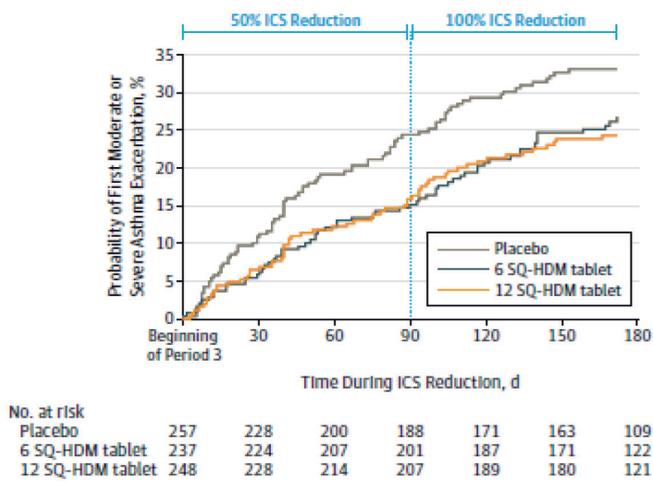


Figura 4. En tres grupos de pacientes con asma moderada, previamente en tratamiento con esteroides inhalados, en los que se hace una reducción de medicación, se aprecia como la probabilidad de padecer una primera exacerbación es significativamente menos en los dos grupos tratado con SLIT tabletas a dos concentraciones distintas ($p=0.02$ y $p=0.03$) que en de placebo.

4. Consideraciones finales

El curso natural de la enfermedad respiratoria alérgica, tanto rinoconjuntivitis como asma bronquial perenne o estacional, es hacia la cronicidad, salvo en el muy

hipotético caso de que el alérgeno causante fuese erradicado, algo en la mayoría de los casos, no factible.

En el caso de la rinitis la cronicidad conlleva remodelado de la anatomía de las fosas nasales (hipertrofia de cornetes) que a largo plazo ocasionará obstrucción nasal pertinaz de difícil control con medicamentos , y subsidiaria en la mayoría de casos de cirugía; complicaciones como anosmia u otitis son bastante frecuentes. En el asma la cronicidad implica aumento de exacerbaciones responsable entre otras cosas de un paralelo progresivo deterioro de la función pulmonar (disminución de capacidad pulmonar). Todo esto se acompaña de notable pérdida de la calidad de vida de los pacientes y un muy considerable incremento en los costos sanitarios tanto directos como indirectos.

La IA es el único tratamiento capaz de alterar esta evolución negativa, dado que evitar la exposición al alérgeno de manera absoluta no es una opción siempre posible. Cuando el tratamiento es instaurado de manera temprana, en la mayoría de los casos la enfermedad o desaparece o queda relegada a episodios de escasa relevancia. Hay que tener en cuenta que la mayoría de los paciente asmáticos alérgicos son leves (en más del 80% de los casos) o moderados, y con un tratamiento inmunoterápico bien indicado, dejarían de serlo.

5. Bibliografía

- 1) DURHAM S, Leung D. (2011). «One hundred years of allergen immunotherapy: Time to ring the changes», J Allergy Clin Immunol 127 pp:3-7.
- 2) BOUSQUET J, LOCKEY R.F, MALLING H.J. (1998). «World Health Organization. Position Paper: Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases», Allergy 44, pp. 2-42.
- 3) JUTEL M., AGACHE I., BONINI S., BURKS W., CALDERON M. et als. (2016) «International Consensus on Allergen Immunotherapy II: Mechanisms, standardization and pharmacoeconomics», J Allergy Clin Immunol 137, pp.358-68.
- 4) LACK G., NELSON H., AMRAN D. et als. (1997) «Rush immunotherapy results in allergen-specific alterations in lymphocyte function and

- interferon- γ production in CD4⁺ T cells», *J Allergy J Immunol* 99, pp. 530-8.
- 5) GUERRA F, CARRACEDO J, SOLANA-LARA R et als. (2001) «Th2 Lymphocytes from atopic patients treated with immunotherapy undergo rapid apoptosis after culture with specific allergens», *J Allergy Clin Immunol* 107, pp.647-53.
 - 6) ABRAMSON M.J. (1995.) «Is allergen immunotherapy effective in asthma?-A meta-analysis of randomized controlled trial», *Am J Respir Crit Car Med* 151, pp. 969-74.
 - 7) ABRAMSON, M J., PUY, R. M., WEINER, J. M. (2003). Allergen immunotherapy for asthma. The Cochrane Library.
 - 8) AMEAL, A., et als. (2005). «Double-blind and placebo-controlled study to assess efficacy and safety of a modified allergen extract of *Dermatophagoides pteronyssinus* in allergic asthma», *Allergy* 60(9), pp.1178-1183.
 - 9) ZIELEN, S., KARDOS, P., MADONINI, E. (2010). «Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: a randomized controlled trial», *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 126(5), pp. 942-949.
 - 10) CALDERON, M. A., et als. (2012). «Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile», *Allergy*, 67(3), pp.302-311.
 - 11) VIRCHOW, J. C., et als. (2016). «Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: a randomized clinical trial», *Jama*, 315(16), pp. 1715-1725.
 - 12) DURHAM S, WALKER S, VARGA E, et als. (1999). «Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy», *N Engl J Med* 341, pp.468-75.

CAPÍTULO 5

DIAGNÓSTICO ALERGOLÓGICO: REALIZACIÓN E INTERPRETACIÓN DE PRUEBAS EN ALERGOLOGÍA

**LUIS PALACIOS COLOM, MANUEL ALCÁNTARA VILLAR
Y MARÍA ANTONIA NAVARRETE DEL PINO**
Unidad de Alergología. Complejo Hospitalario de Jaén

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

El diagnóstico de las enfermedades alérgicas se basa en una primera fase en una exhaustiva historia clínica en la que se detallen de forma minuciosa los signos y síntomas del paciente. En la historia clínica alergológica además deberemos prestar especial atención a intentar identificar el alérgeno responsable y su relación temporal (momento del contacto con el paciente, intervalo entre el contacto

y la aparición de los síntomas, cadencia de aparición de estos...) con los síntomas. La anamnesis en su conjunto nos debe proporcionar una sospecha tanto del alérgeno responsable como del mecanismo inmunológico subyacente (tipo de reacción de hipersensibilidad) de la reacción alérgica.

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

1. Las reacciones de Hipersensibilidad

El término hipersensibilidad hace referencia a aquellas reacciones del sistema inmunitario en la que la respuesta al alérgeno ocasiona, además, daños a los tejidos propios. Según Patrick Gell y Robin Coombs (1963) se distinguen 4 tipos de reacciones de hipersensibilidad según estén mediadas por anticuerpos (I, II, III) o mediadas por células (IV). Aunque desde que se estableció esta clasificación se ha profundizado en la comprensión en la patogenia de estas reacciones, la clasificación inicial de Gell y Coombs sigue siendo la más útil para el manejo clínico de las reacciones de hipersensibilidad. Cabe resaltar que las reacciones de tipo II y III son reacciones que ocurren en todos los individuos sanos, mientras que las reacciones de tipo I a alérgenos precisan de una predisposición previa (atopia). *Tabla 1.*

Tipos de reacciones de hipersensibilidad			
Tipo	Nombre	Mecanismo	Efectores
I	Inmediata	IgE	Mediadores mastocitarios.
II	Citotóxica	IgG (IgG1, IgG2, IgG3) o IgM	Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. Complemento. Células fagocíticas.
III	Inmunocomplejos	IgG (IgG1, IgG2, IgG3) o IgM	Depósito de inmunocomplejos. Complemento. Leucocitos
IV	Retardada	Linfocitos T, macrófagos	Citotoxicidad. Citocinas.

Tabla 1. Tipos de reacciones de Hipersensibilidad.

1.1. Hipersensibilidad tipo I

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

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

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

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

Mediadores mastocitarios
<i>Primarios</i>
<ul style="list-style-type: none">• Histamina• Proteoglicanos (heparina, condroitín sulfato)• Proteasas (triptasa, quimasa)

<i>Secundarios</i>
<ul style="list-style-type: none">• Naturaleza lipídica<ul style="list-style-type: none">• Derivados del ácido araquidónico• Leucotrienos (LTB4, LTC4, LTE4)• Prostaglandinas (PGD2)• Derivados de la fosfatidilcolina• PAF • Naturaleza protéica<ul style="list-style-type: none">• Citocinas (IL-1, IL-3, IL-4, IL-6, TNF-alfa, GM-CSF)

Tabla 2. Mediadores mastocitarios en la hipersensibilidad tipo I.

1.2. Hipersensibilidad tipo II

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

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

1.3. Hipersensibilidad tipo III

El mecanismo inmunológico subyacente es el depósito de inmunocomplejos. El inmunocomplejo se forma cuando reacciona el antígeno y el anticuerpo, estos de forma habitual son destruidos por sistema mononuclear fagocítico. Si se producen

de forma excesiva o falla alguno de los mecanismos de eliminación, los inmunocomplejos se depositan en los tejidos. En una segunda fase la activación del complemento y mecanismos efectoros celulares termina completando la reacción de hipersensibilidad tipo III.

Existen 2 variedades clínicas:

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

1.4. Hipersensibilidad tipo IV

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

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

En un segundo contacto se produce la reacción, alcanzando su máxima clínica generalmente entre las 48 y 72 horas. En esta fase intervienen sobre todo linfocitos Th1 y monocitos, pero también son importantes los neutrófilos y en ocasiones los linfocitos Th2, linfocitos CD8+ y eosinófilos, así como numerosas citocinas (IL-2, INF-gamma, IL-1beta, IL-6 y el TNF-alfa).

Las reacciones del tipo IV se clasifican en cuatro subtipos intentando dar respuesta a diferentes patrones clínicos sobre todo en relación a las reacciones por fármacos. Se exponen en la *tabla 3*.

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

Tabla 3. Tipos de reacciones de Hipersensibilidad tipo IV.

2. Pruebas cutáneas

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

Para la realización de las pruebas cutáneas utilizaremos como norma general extractos alérgicos. Los extractos alérgicos son el resultado final de un proceso de fragmentación, dilución, filtración, purificación de proteínas, esterilización y estandarización a partir de una materia prima que normalmente es la sustancia problema. Hay sustancias que no permiten confeccionar extractos de calidad, por ejemplo por problemas de conservación, o que por su complejidad (alimentos con muchos ingredientes) de forma práctica podemos hacer las pruebas cutáneas con la sustancia al natural. La ventaja de los extractos bien

caracterizados y estandarizados son muchas: conservación, potencia biológica, reproductibilidad, control de transmisión de enfermedades infecciosas, sustancias difíciles de obtener, espacio, fecha de caducidad.

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

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

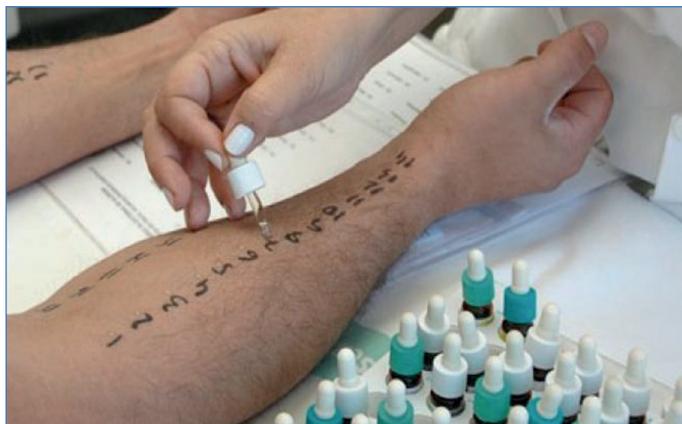
Medicamentos que pueden interferir con las pruebas cutáneas y tiempo que deben evitarse para su realización.	
<i>Medicamento</i>	<i>Suprimir durante</i>
Antihistamínicos	
• Astemizol, cetirizina, hidroxicina, terfenadina, fexofenadina.	1-2 meses
• Azelastina, ciproheptadina, ebastina, mequitazina, mizolastina,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

Tabla 4. Medicamentos que pueden interferir con las pruebas cutáneas.

2.1. Intraepidérmicas o Prick test

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

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



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

2.2. Prueba intradérmica o intradermorreacción

De forma general con las pruebas de prick es suficiente para detectar la mayoría de los casos de hipersensibilidad inmediata mediada por IgE. No obstante, para alérgenos como fármacos, veneno de himenópteros (abeja y avispa), o en personas con una sensibilización débil, es necesario la realización de pruebas con mayor sensibilidad. En estos casos, se recomienda hacer pruebas intradérmicas. Para su realización se inyecta el extracto (a una concentración determinada dependiente de cada extracto) en la dermis del paciente dejando un depósito intermedio. Se procede a la lectura de forma similar a como se hace en el prick (a los 15-20 minutos).

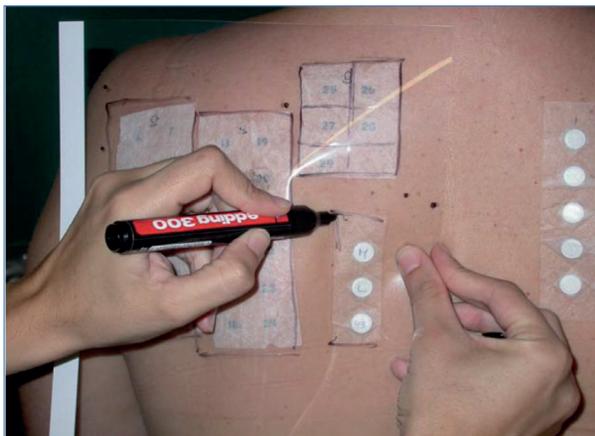
La intradermorreacción sirve también para investigar la hipersensibilidad de tipo tardío (IV), si bien para este caso habrá que hacer una nueva lectura a las 24, 48 e incluso 96 horas. La prueba intradérmica tiene mayor complejidad, mayor coste y laboriosidad, por todas estas razones tiene más riesgo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



2.3. Prueba epicutánea o prueba del parche

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

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



Se considera un resultado positivo si aparece una lesión palpable, eritematosa, papulosa, vesiculosa, que tiende a sobrepasar los límites del parche, persiste varios

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

¿Qué significan unas pruebas cutáneas positivas?

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

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

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

3. Inmunoglobulina E (IgE)

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

3.1. Inmunoglobulina IgE total

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

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

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

Tabla 5. Enfermedades que cursan con IgE total elevada.

3.2. Determinación de IgE específica

La determinación de la IgE específica nos permite detectar la presencia de anticuerpos de tipo IgE frente a un alérgeno determinado, ya sea frente al alérgeno completo o a fracciones proteicas del mismo. La elevación de la IgE frente a un

determinado alérgeno sólo nos indica sensibilización a dicho alérgeno sin indicar de una forma definitiva alergia a dicha sustancia.

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

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

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

La determinación de IgE específica frente a alérgenos completos tampoco nos permite diferenciar fenómenos de reactividad cruzada, es decir, distinguir entre múltiples positivos ocasionados por fijación de anticuerpos a componentes proteicos o partes de estos.

3.3. Diagnóstico molecular

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

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

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

4. Aproximación al diagnóstico de la alergia a medicamentos

Las reacciones adversas a medicamentos son actualmente uno de los principales motivos de consulta en alergología. Dentro de las reacciones adversas por fármacos se estima que el 30% aproximadamente son de tipo alérgico, así solo el 5-10% de los pacientes que acuden a la consulta de alergia por reacciones adversas a medicamentos son realmente alérgicos. Como todas las patologías alérgicas su incidencia va en aumento; la polimedicación, el aumento de la esperanza de vida, la concienciación del sector sanitario y de los pacientes son factores a tener en cuenta en este sentido.

De forma clásica una verdadera alergia a medicamentos es aquella que implica fenómenos inmunológicos ya sean anticuerpos circulantes o células, principalmente linfocitos, del sistema inmune. Debemos de intentar distinguir por lo tanto una sobredosificación, un efecto secundario una intolerancia y una alergia a un fármaco ya ello condicionará la forma de actuación en un futuro con ese paciente (*tabla 6*). Es fundamental por parte del médico que presencia, o es consultado en primera instancia, por una reacción adversa a un fármaco el poder realizar una orientación adecuada de la reacción.

Criterios para definir una reacción de Hipersensibilidad o Reacción Alérgica

- La sensibilización del paciente se desarrolla tras la administración previa, continua o intermitente, del fármaco.
- La reacción es recurrente cuando se repite la exposición.
- Una vez establecida la hipersensibilidad, la reacción puede ser desencadenada por pequeñas dosis.
- La reacción no se parece a la acción farmacológica del medicamento.
- La reacción es reproducible por sustancias de estructura química similar.
- La reacción remite al suspender el fármaco inductor.

Tabla 6. Criterios que definen una reacción alérgica.

La historia clínica es todavía a día de hoy el método más sensible en el diagnóstico de la alergia a medicamentos. De una exhaustiva historia clínica dependerá un correcto enfoque diagnóstico y la indicación de la realización de pruebas diagnósticas, ya sean test de laboratorio, test cutáneos o test de provocación. En la *tabla 7* se propone un esquema de historia clínica en el caso de sospecha de alergia a medicamentos. Debemos recordar que en ocasiones la reacción alérgica solo se presentará una vez y por ello solo contamos con esa oportunidad para documentar todo lo necesario para un adecuado diagnóstico. Como comentábamos en la primera parte de este capítulo, una vez encontrada una relación temporal clara entre el fármaco y la reacción tendremos que sospechar, aunque a veces no será posible, un mecanismo de hipersensibilidad subyacente que nos orientará hacia las pruebas complementarias que nos pueden ayudar en cada caso y a interpretar el resultado de las mismas.

Elementos básicos en la historia clínica de la alergia a Medicamentos	
•	Fármaco o fármacos implicados
•	Dosis y vía de administración
•	Cuadro clínico que motivo su uso
•	Síntomas de la reacción alérgica
•	Tratamiento efectuado durante la reacción
•	Tiempo transcurrido entre la toma del fármaco y el inicio de los síntomas
•	Tolerancia previa al fármaco
•	Fármaco tolerados con posterioridad
•	Historia de reacciones a medicamentos anteriores
•	Intervalo de tiempo entre la reacción alérgica y el estudio alergológico

Tabla 7. Historia clínica básica en la alergia a medicamentos.

Una vez llegados a este punto hay que resaltar que excepto muy pocas pruebas cutáneas estandarizadas, la mayor parte de los métodos diagnósticos de alergia a fármacos tienen escasa utilidad clínica predictiva y diagnóstica. La mayor parte de las pruebas para respuestas inmunes específicas a fármacos son sugestivas si son positivas, pero sus valores predictivos negativos son desconocidos. Las pruebas cutáneas deben realizarse siempre a unas concentraciones determinadas para evitar concentraciones irritantes (falsos positivos) o demasiado diluidas (falsos negativos).

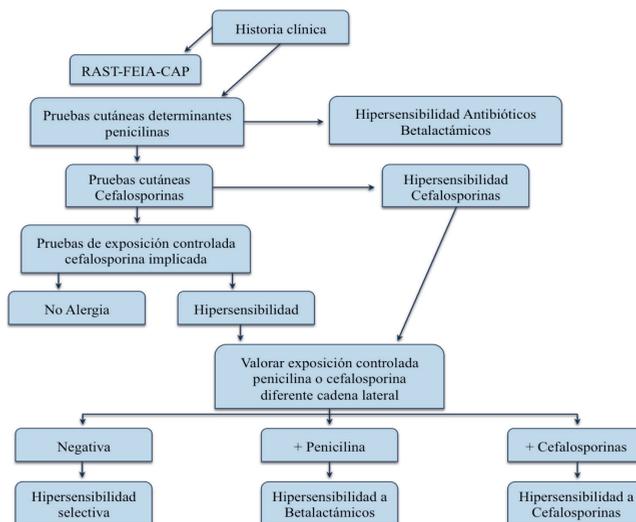


Tabla 8. Propuesta de algoritmo diagnóstico de alergia a betalactámicos.

Las pruebas cutáneas y la determinación de IgE específica sólo son útiles en estudio de alergia a betalactámicos. La IgE específica no está disponible de forma general para el diagnóstico de alergia a fármacos, tan solo penicilina G, penicilina V, ampicilina, amoxicilina y clavulánico están disponibles de uso rutinario en el laboratorio. En la tabla 8 se muestra una propuesta de algoritmo diagnóstico de alergia a betalactámicos.

Con el resto de medicamentos cuando la historia clínica es muy sugestiva de mecanismo inmediato, la existencia de unas pruebas cutáneas positivas (Prick e ID) realizadas con las correctas concentraciones del fármaco, o en el caso que se desconozcan, apoyadas de negativos a dichas concentraciones con controles sanos, pueden ser útiles en el diagnóstico. Las pruebas de parche son útiles en el diagnóstico de algunas reacciones no inmediatas por fármacos como ocurre en el exantema fijo medicamentoso o en la dermatitis de contacto alérgica por colirios. También son útiles en algunas ocasiones el test de transformación de linfocitos y el test de activación de basófilos.

A pesar de intentar apoyarnos en pruebas complementarias y, sobre todo, en la historia clínica la prueba definitiva en el diagnóstico de la alergia a medicamentos es la prueba de provocación. El tipo de reacción inicial, las características del fármaco, las necesidades terapéuticas y el estado basal de nuestro paciente serán las claves para indicar y realizar un test de provocación que siempre se hará tras un adecuado consentimiento informado. La prueba de provocación siempre debe realizarse en un entorno controlado, con medicación de rescate y con personal sanitario entrenado y con experiencia.

5. Diagnóstico bioquímico de la anafilaxia

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

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

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

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

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

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

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

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

6. Bibliografía

1. LONGO M.N., LOPEZ HOYOS M. (2015), «Las reacciones de hipersensibilidad. El complemento», en Dávila I.J., Jáuregui I., Olaguibel J.M., Zubeldia J.M. (eds.), Tratado de Alergología (2ª edición), Tomo I, Madrid, Ergon, pp. 59-69.
2. GARCIA ROBAINA J.C., RODRIGUEZ PLATA E., HERNANDEZ SANTANA G., DIAZ PERERA E. (2015), «Técnicas diagnósticas in vivo», en Dávila I.J., Jauregui I., Olaguibel J.M., Zubeldia J.M. (eds.), Tratado de Alergología (2ª edición), Tomo I, Madrid, Ergon, pp. 153-163.
3. ROMO GARCIA M.J., SERRANO ALTIMIRAS M. P. (2012), «Diagnóstico “in vivo” de las enfermedades alérgicas. Pruebas intraepidérmicas o prick- test. Y prick by prick», Comité de Enfermería de la SEAIC, protocolos SEAIC, pp. 1-17.
4. GUERRERO GARCIA M. A. (2012), «Test “in vivo” para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas. Pruebas intracutáneas o de Intradermorreacción», Comité de Enfermería de la SEAIC, protocolos SEAIC, pp. 1-14.
5. GUILLÉN BISCARRI M.M. (2012), « Test “in vivo” para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas. Pruebas epicutáneas o Patch test », Comité de Enfermería de la SEAIC, protocolos SEAIC, pp. 1-14.

6. PARRA ARROMDO A. (2012), «Las pruebas en la piel», en Zubeldia J.M., Baeza M.L., Jauregui I., Senent C.J., Libro de de las enfermedades alérgicas de la fundación BBVA, Bilbao, Nerea S.A. pp 365-370.

7. SANZ LARRUGA M.L., GARCIA FIGUEROA B., LABRADOR HORRILLO M., MARTINEZ QUESADA J. (2015), «Técnicas de diagnóstico in vitro», en Dávila I.J., Jauregui I., Olaguibel J.M., Zubeldia J.M. (eds.), Tratado de Alergología (2ª edición), Tomo I, Madrid, Ergon, pp. 215-234.

8. LOPEZ SAN MARTIN M., MARTIN LAZARO J., ORTEGA RODRIGUEZ N.R., MORENO RODILLA E., MAYORGA MAYORGA C (2015), «Clasificación, epidemiología y fisiopatología de las reacciones de hipersensibilidad inducidas por fármacos», en Dávila I.J., Jauregui I., Olaguibel J.M., Zubeldia J.M. (eds.), Tratado de Alergología (2ª edición), Tomo IV, Madrid, Ergon, pp. 1395-1413.

9. GARCIA AVILES C., GOMEZ TORRIJOS E., LOBERA LABAIRU T., TORRES JAEN M.J. (2015), «Diagnóstico de las reacciones de hipersensibilidad inducidas por fármacos», en Dávila I.J., Jauregui I., Olaguibel J.M., Zubeldia J.M. (eds.), Tratado de Alergología (2ª edición), Tomo IV, Madrid, Ergon, pp. 1451-1463.

10. CARDONA DAHL V. (coordinadora), et al. (2016), «Guía de actuación en ANAFILAXIA: GALAXIA 2016», Esmon Publicidad S.A.

CAPÍTULO 6

REALIZACIÓN E INTERPRETACIÓN BÁSICA DE LA ESPIROMETRÍA

CARMEN SEGURA SÁNCHEZ

UGC Alergología. Hospital Universitario Virgen Macarena

1. Introducción

Durante los últimos años, se han publicado magníficas normativas para la realización de la espirometría¹⁻³, tanto por parte de la American Thoracic Society como de la European Respiratory Society.

Para obtener una adecuada información de la espirometría deben cuidarse una serie de aspectos técnicos. El control de calidad del equipo empleado en la realización de la espirometría y su calibración es una parte muy importante para una correcta realización de la técnica, que siempre debe realizarse con espirómetros homologados, calibrados periódicamente y con personal formado para realizar correctamente la técnica⁴.

Los espirómetros pueden ser de circuito abierto o de circuito cerrado. En los de circuito abierto, el paciente realiza una inspiración máxima hasta capacidad pulmonar total (TLC) de aire ambiental (sin conectar la boca al tubo del espirómetro) y, a continuación, se conecta al espirómetro para realizar la maniobra espiratoria. Por tanto, el paciente no inhala del espirómetro, por el contrario, en los

espirómetros de circuito cerrado, el paciente se conecta al tubo del espirómetro y realiza varias maniobras respiratorias a volumen corriente para, a continuación, realizar una inspiración máxima hasta TLC seguida de una espiración máxima. Por tanto, el paciente está en todo momento conectado al tubo del espirómetro.

Se recomienda no realizar estudios espirométricos a temperaturas ambientales $< 17^{\circ}\text{C}$ o $> 40^{\circ}\text{C}$. En gran medida, esta recomendación está basada en el tiempo limitado de enfriamiento de los gases en los espirómetros que miden volúmenes⁵ y en los problemas para estimar los factores de corrección para los espirómetros que miden flujos⁶.

2. Preparación previa

Los pacientes deben evitar determinadas actividades y toma de medicación antes de la maniobra (tabla 1). Además deben permanecer relajados tanto antes como durante la exploración.

La decisión de evitar broncodilatadores de acción larga o corta es clínica y depende de lo que esté buscando el clínico. Si el estudio se realiza para diagnosticar resultará útil evitar los broncodilatadores. Por el contrario, si el estudio se realiza para determinar una repuesta terapéutica, puede optarse por no retirar medicación.

No es necesario acudir en ayunas aunque es aconsejable evitar comidas abundantes.
No fumar al menos en la hora previa.
Se evitará la ingesta de estimulantes o depresores del sistema nervioso central (café, té, alcohol, tranquilizantes, hipnóticos, etc.) en las horas previas.
No usar en las 6 horas previas broncodilatadores de corta duración (inhaladores con salbutamol, terbutalina o bromuro de ipatropio), agonistas β_2 de larga duración en las 12 horas previas (inhaladores con formoterol o salmeterol) y tiotropio inhalador o teofilinas por vía oral en las 36 horas previas, excepto cuando la situación clínica del paciente no lo permita, por indicación expresa del facultativo.
No realizar ejercicio físico vigoroso, al menos 30 minutos antes.
Se recomienda llevar ropa ligera, no ajustada (cuellos, corbatas, fajas) que incomoden y, si es posible, aflojarla, para así poder realizar la prueba de una forma cómoda.
Si tiene prótesis dental, comuníquese al técnico.

Tabla 1. Normas antes de realizar la espirometría.

3. Contraindicaciones

La realización de la espirometría puede resultar físicamente demasiado exigente para algunos pacientes. En la siguiente tabla, se exponen las contraindicaciones absolutas y relativas para la realización de dicha maniobra.

Relativas	Absolutas
<ul style="list-style-type: none"> Falta de comprensión o de colaboración en el entendimiento y la realización de la prueba. 	<ul style="list-style-type: none"> Neumotórax activo o reciente*.
<ul style="list-style-type: none"> Problemas bucodentales o faciales que impidan o dificulten la colaboración y sujeción de la boquilla. 	<ul style="list-style-type: none"> Hemoptisis activa o reciente*.
<ul style="list-style-type: none"> Náuseas provocadas por la boquilla. 	<ul style="list-style-type: none"> Aneurisma torácico, abdominal o cerebral.
<ul style="list-style-type: none"> Dolor torácico significativo que impida la colaboración para el esfuerzo. 	<ul style="list-style-type: none"> Ángor inestable o infarto de miocardio reciente*.
<ul style="list-style-type: none"> Traqueotomía. 	<ul style="list-style-type: none"> Cirugía torácica o abdominal reciente*. Desprendimiento de retina o cirugía ocular reciente*.

***Aún siendo la definición de reciente diferente para cada uno de los procesos reseñados, consideramos que a partir de la 8ª semana es un plazo prudencial para que el paciente pueda realizar el esfuerzo de la espirometría.**

4. Realización de la maniobra

Previa a la realización de la espirometría se registrará la talla (cm), el peso (kg) del paciente y la edad (años). No basta con preguntar los datos, será pesado con

ropa ligera y la talla se obtendrá con el sujeto descalzo, cuerpo estirado y cabeza erguida. En caso de una marcada escoliosis u otra deformidad, o si el paciente no puede ponerse en pie, la talla se puede estimar midiendo la distancia máxima entre el extremo de los dedos medios de ambas manos, con las extremidades superiores extendidas al máximo en cruz^{7,8}.

El paciente debe estar en reposo al menos 15 minutos antes de la prueba. En este periodo, podrá recibir las explicaciones necesarias sobre el procedimiento que va a realizarse y como ha de colaborar. Es fundamental que el paciente realice una inspiración máxima antes de comenzar la espiración. Debe estimularse verbalmente al paciente para que exhale brusca e intensamente y que continúe manteniendo el esfuerzo a lo largo de toda la maniobra. Se ha observado reducciones del PEF cuando la inspiración es lenta y/o cuando se realiza una pausa de 4 a 6 segundos antes de comenzar la exhalación⁹. Es conveniente que la inspiración sea rápida y que el periodo de pausa a inspiración máxima sea de sólo 1 a 2 segundos.

Es fundamental observar al paciente y los registros, curvas flujo-volumen y volumen-tiempo, en tiempo real a lo largo de toda la maniobra, para asegurarse de un esfuerzo adecuado, a la vez que se observa al paciente. Si el paciente nota mareo, debemos detener la maniobra, pues puede ocurrir síncope como consecuencia de la interrupción prolongada del retorno venoso al tórax. Esto ocurre más frecuentemente en ancianos y en paciente con limitación al flujo aéreo. En estos pacientes se podría realizar maniobras sin FVC. Las prótesis dentarias bien ajustadas no deben retirarse rutinariamente, puesto que contribuyen a conservar la geometría orofaríngea y los resultados espirométricos son realmente mejores con ellas colocadas¹⁰.

Para que la maniobra pueda ser correctamente interpretada y tenga valor clínico es imprescindible que cumpla unos criterios de calidad en su realización (aceptabilidad y reproducibilidad).

4.1. Criterios de aceptabilidad

4.1.1. Buen comienzo

Éste debe ser brusco, por lo que debemos observar en la curva V/T un inicio con un ascenso neto y brusco. Para conseguir un “tiempo cero” exacto y asegurar

que el FEV¹ se obtiene de una curva con esfuerzo máximo, el volumen extrapolado retrógradamente debe ser menor del 5% de la FVC o <0.15 L (ver figura 1). Es importante que los espirómetros incorporen software para calcular el volumen extrapolado y mensajes de alerta para el técnico cuando el mismo supere los valores indicados anteriormente.

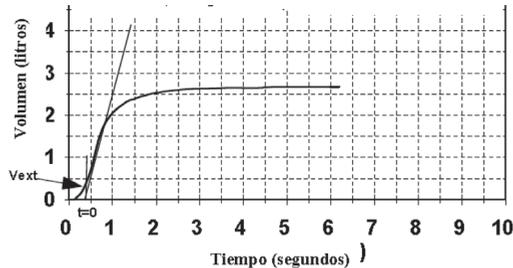


Figura 1. Extrapolación retrograda para calcular el tiempo cero.

La identificación de un pico pronunciado y precoz (PEF) en el bucle espiratorio de la curva flujo-volumen es una importante ayuda cuando se adquiere pericia en su identificación. Esto es tremendamente importante, porque el FEV¹ obtenido de una curva con un esfuerzo sub-máximo puede ser o bien inferior al obtenido de una curva con esfuerzo adecuado (porque el sujeto no alcance la TLC) o bien mayor que el obtenido de una curva con esfuerzo adecuado (debido a una menor compresión dinámica de las vías aéreas, en los sujetos cuyas vías aéreas son relativamente colapsables).

4.1.2. Buena finalización

Hay que evitar una finalización brusca. Se puede considerar la prueba bien finalizada cuando se alcanza una meseta final en la que no se aprecia prácticamente variación en el volumen de aire espirado (flujo < 30mL/s) o el paciente ha hecho una espiración durante un tiempo igual o superior a 6 s. En algunas circunstancias (niños, adultos jóvenes y algunos pacientes con restricción) son aceptables períodos más cortos de espiración.

Los criterios para terminación del test son los siguientes:

- El paciente no puede continuar exhalando durante más tiempo.
- La curva volumen- tiempo muestra una meseta obvia. Se considera que la curva muestra una meseta (plateau) cuando no se observan cambios de volumen durante al menos 1 segundo tras un tiempo de exhalación de al menos 6 segundos.
- La espiración forzada es de duración razonable. En los pacientes con obstrucción al flujo aéreo o en los ancianos, frecuentemente son necesarios tiempos de espiración mayores de 6 segundos para alcanzar la meseta.

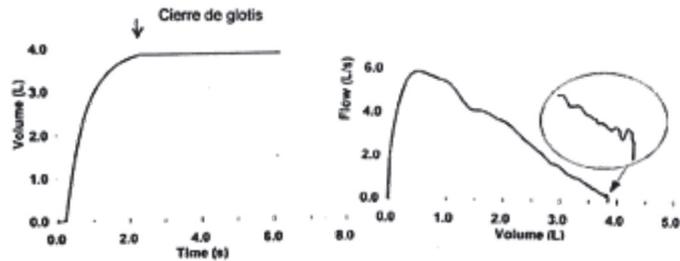
Las maniobras que no cumplan el criterio de finalización del test satisfactoriamente no deben utilizarse para evaluar el criterio de las tres maniobras aceptables. No obstante, la terminación precoz de la maniobra no es por sí misma una razón para eliminarla, pues la información acerca del FEV¹ puede ser válida.

Hay publicaciones que sugieren que la terminación del volumen espiratorio forzado a los 6 segundos (FEV⁶) puede sustituir a la FVC, con la ventaja adicional de que requiere un esfuerzo menos prolongado y extenuante^{11,12}. No todos los autores están de acuerdo con esto y se ha demostrado que, cuando se sustituye la FVC por el FEV⁶, se reduce la sensibilidad de la espirometría para detectar obstrucción al flujo aéreo, sobre todo en ancianos y en pacientes con obstrucción leve¹³.

4.1.3. Libre de artefactos

La morfología de la curva debe estar libre de muescas, melladuras o escalones. La aparición de tos, el cierre de glotis (maniobra de valsava) que se considera ausencia de flujo o la vacilación en su realización puede originar valores no reales del FEV₁ y FVC. En estos casos debe considerarse como no aceptable la maniobra. Otras anomalías que interfieren en la medida correcta de los flujos y volúmenes, son las fugas a nivel de la boca y la interposición de la lengua o de la dentadura postiza en la boquilla.

Exponemos a continuación algunos ejemplos de curvas no aceptables:

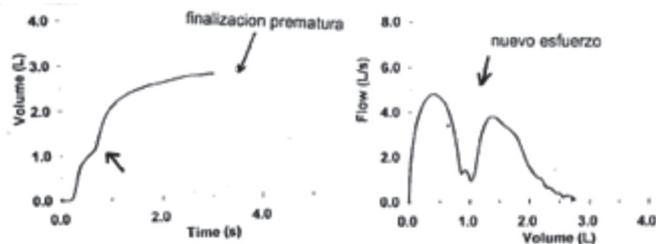


CIERRE DE GLOTIS

En qué consiste: El paciente inicia una maniobra correcta pero en un determinado momento cierra la glotis (como si de una maniobra de Valsalva se tratase).

Qué se ve en la curva volumen-tiempo: tras el inicio ascendente adecuado se observa una planicie (plateau) perfecto.

Qué se ve en la curva flujo-volumen: Puede pasar desapercibida. En un determinado momento la curva cae verticalmente (tal y como muestra la imagen aumentada).

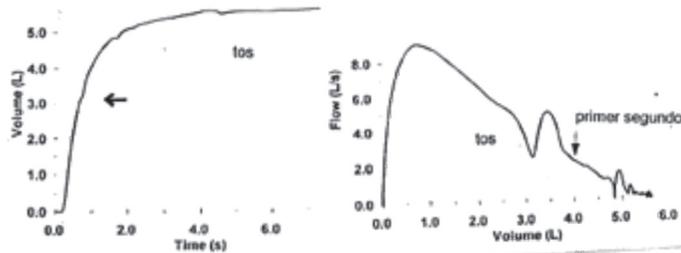


ESFUERZO VARIABLE

En qué consiste: El paciente no realiza un esfuerzo máximo y continuado, sino que una vez iniciada la maniobra reinicia un nuevo esfuerzo.

Qué se ve en la curva volumen-tiempo: puede pasar desapercibido. En la rama ascendente de la curva se puede apreciar una pequeña muesca (flecha).

Qué se ve en la curva flujo-volumen: es muy evidente. Se observan varias ondulaciones, como dos curvas consecutivas.

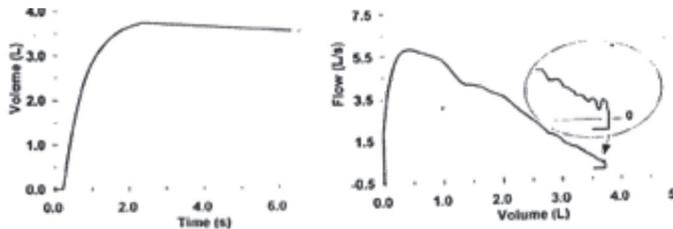


TOS EN EL PRIMER SEGUNDO

En qué consiste: El paciente “tose” durante el primer segundo, lo que afecta directamente al valor del FEV1. La tos no tiene por qué ser evidente, y si un movimiento espasmódico que inicialmente pasa inadvertido.

Qué se ve en la curva volumen-tiempo: puede pasar desapercibido.

Qué se ve en la curva flujo-volumen: es muy evidente. Se observa que en el trazado de la curva normal se produce una pequeña ondulación. El primer segundo de esta curva se extrapola del volumen del primer segundo de la curva volumen-tiempo.



PÉRDIDA DE VOLUMEN

En qué consiste: El paciente realiza una maniobra adecuada, pero en la fase de mantenimiento del esfuerzo se pierde aire (boca mal ajustada a la boquilla, problema del espirómetro, etc.).

Qué se ve en la curva volumen-tiempo: tras una rama ascendente adecuada, en la fase de planicie, esta va cayendo lentamente.

Qué se ve en la curva flujo-volumen: Puede pasar desapercibida. Al final de la curva, esta cae en vertical y luego hace un retroceso (tal y como muestra la imagen aumentada).

5. Criterios de reproducibilidad

En la normativa de la American Thoracic Society de 1987 se consideraban repetibles las curvas que mostraban una variación del FEV¹ o FVC ≤ 100 ml o $\leq 5\%$. Este criterio se ha modificado más recientemente y se ha propuesto que dos maniobras son reproducibles cuando la variación entre ellas, en lo que se refiere a VC, FVC o FEV¹ es ≤ 200 ml.

El criterio de reproducibilidad no debe interpretarse rígidamente ni debe utilizarse como necesariamente indicativo de una mala calidad de las maniobras. Hay que tener en cuenta que algunos asmáticos sufren obstrucción como consecuencia de las maniobras espirométricas forzadas y, lógicamente, los resultados no cumplirán con los criterios de reproducibilidad. Deberíamos aplicar los criterios de aceptabilidad antes que los de reproducibilidad.

En la siguiente tabla se resumen los criterios de aceptabilidad y de reproducibilidad.

Aceptabilidad

1. Buen comienzo.
 - Volumen extrapolado $< 5\%$ de FVC o $< 0,15$ L.
 - PEF precoz y pronunciado.

2. Buena finalización.
 - Espiración de 6 segundos y/o plateau en curva volumen-tiempo o bien duración razonable y plateau en curva volumen-tiempo.

3. Libre de artefactos.
 - Tos durante el primer segundo.
 - Cierre de glotis.
 - Terminación precoz de la maniobra.
 - Esfuerzo inadecuado.
 - Boquilla obstruida.

Reproducibilidad

- La diferencia entre los dos valores más altos de FVC es ≤ 200 ml.
- La diferencia entre los dos valores más altos de FEV¹ es ≤ 200 ml.

Si se cumplen los criterios anteriores, se concluye la exploración. Si no es así, se continúa la exploración hasta:

- Cumplir los criterios anteriores.
- Obtener 8 maniobras.

Una vez realizada la maniobra y siendo ésta aceptable y reproducible, la siguiente etapa implica una serie de estimaciones que incluyen la comparación de los resultados con los valores de referencia obtenidos en individuos sanos, identificación de patrones fisiológicos anormales (obstrucción, restricción, mixto) y comparación con valores previos obtenidos en el mismo individuo para evaluar cambios evolutivos.

6. Valores de referencia

Para interpretar correctamente el resultado de una espirometría o del PEF, es necesario relacionarlo con los valores obtenidos en individuos normales. Si se efectúa mediciones espirométricas a un grupo de individuos normales se encuentra una gran dispersión de valores. Los estudios han demostrado que la variabilidad de los índices espirométricos es explicada por varios factores¹⁴:

- **Talla.** Explica una parte importante de la variabilidad. Obviamente, las personas más altas tienen valores espirométricos mayores.
- **Edad.** Los valores espirométricos aumentan proporcionalmente al crecimiento y desarrollo de los pulmones en los niños y adolescentes, alcanzando los máximos valores entre los 20 y 25 años, aproximadamente. Posteriormente se produce una lenta caída que se explica fundamentalmente por una pérdida de la elasticidad pulmonar.
- **Sexo.** A igualdad de los otros factores, los hombres adultos tienen valores mayores que los de las mujeres. Esta diferencia se produce en el periodo de la pubertad. Antes de este periodo no existen diferencias significativas entre niños y niñas.
- **Factores étnicos.** Existen diferencias de volumen pulmonar entre las diferentes razas, lo que se explica, probablemente, por diferencias en las proporciones de los segmentos corporales. Los valores espirométricos son menores en las personas de raza negra e intermedias en los caucásicos.

6.1. Tablas de valores normales

Considerando los factores mencionados, se construyen tablas de valores normales o nomogramas, de los cuales es posible obtener valores esperados de CVE,

VEF¹ y relación VEF¹/CVF. También existen tablas de valores normales para PEF (Figura 1).

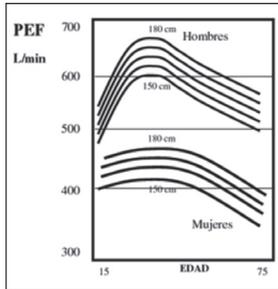


Figura 1.

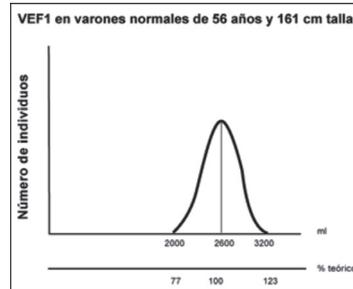


Figura 2.

En la Figura 2 se muestra una distribución de frecuencias de uno de los índices espirométricos usados en clínica, el VEF¹, en individuos sanos. Todos ellos tienen igual edad, sexo y talla. Se puede apreciar que existe una distribución normal con un promedio de aproximadamente 2600 ml, al cual se asigna el valor 100% del teórico. La dispersión de los valores en estos individuos normales es relativamente alta, pues se observan valores que varían entre 2000 (77%) y 3200 ml (123%), pese a que se ha excluido la variabilidad causada por los factores raciales, sexo, edad y talla. Esto implica que existen otros factores, hasta ahora desconocidos, que causan variabilidad en los valores.

Es importante tener en cuenta que los valores de referencia aportados por diferentes autores muestran importantes diferencias, probablemente achacables a discrepancias en los criterios de selección, condicionantes étnicos, factores ambientales, etc. Un ejemplo es la discrepancia que podemos observar en la tabla siguiente¹⁵.

Autor	Rango edad	Nº individuos	FEV ¹ (en litros)
Morris (1971)	20-84	571	3,63
Cherniack (1972)	15-79	870	3,74
Quanjer (1977)	21-64	189	3,59
Crapo (1981)	15-91	125	3,96
Knudson (1983)	25-84	86	3,81
Roca (1986)	20-70	443	3,95

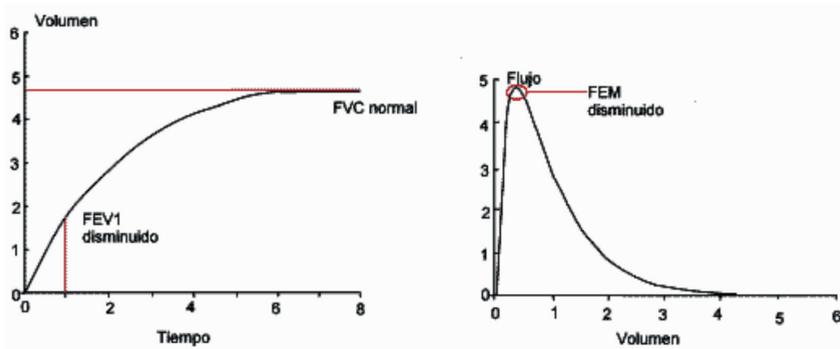
7. Interpretación de los resultados

7.1. Obstructivo:

Indica disminución de flujo aéreo bien por aumento de las resistencias de las vías aéreas (asma, bronquitis) bien por disminución en la retracción elástica del parénquima (enfisema).

- **Curva de volumen-tiempo:** En este tipo de curva se aprecia perfectamente que el aire tarda más en expulsarse, lo que se manifiesta por una disminución de la pendiente de la curva (la curva se “desplaza” hacia la derecha), alcanzándose la CVF mucho más tarde que en la curva normal.
- **Curva de flujo-volumen:** La parte descendente de la curva muestra una concavidad hacia arriba, que será tanto más pronunciada cuanto mayor sea el grado de obstrucción.

Así pues, en el patrón obstructivo tendremos: $VEF1/CVF$ (disminución del flujo espiratorio máximo respecto de la capacidad vital forzada) $<70\%$, CVF 80% de su valor de referencia y $VEF1 < 80\%$ de su valor de referencia.



En resumen:

- CVF NORMAL.
- VEF1 disminuido.
- VEF1/CVF disminuido.

Clasificación de la Severidad.

Se han postulado diferentes métodos^{4,15} para categorizar la severidad del deterioro de la función pulmonar basándose en el valor del FEV¹ como porcentaje del teórico. Uno de ellos⁴ se indica en la tabla siguiente, pero conviene tener en cuenta que el número de categorías y el punto de corte exacto son arbitrarios.

Grado de severidad	FEV ¹ % teórico
Leve	> 70
Moderado	60-69
Moderadamente grave	50-59
Grave	35-49
Muy grave	<35

Las enfermedades que pueden producir obstrucción pueden localizarse en la gran vía aérea o central (laringe, tráquea y bronquios fuentes), o bien en la vía aérea periférica:

Vía aérea central.

- Estenosis traqueales post intubación.
- Parálisis en aducción de cuerdas vocales.
- Compresión de la tráquea por masas o tumores.
- Cuerpos extraños.

Vía aérea periférica.

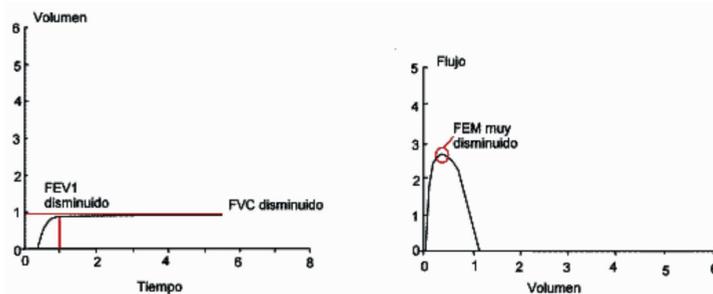
- Asma bronquial.
- Bronquitis crónica.
- Enfisema.
- Bronquiolitis obliterante.
- Condromalacia.

7.2. Restrictivo:

Disminución de CPT bien por alteración del parénquima (fibrosis, ocupación, amputación), del tórax (rigidez, deformidad) o de los músculos respiratorios y/o de su inserción.

- **Curva de volumen-tiempo:** La principal característica del patrón restrictivo es la limitación de la CVF, lo que condiciona que el VEF1 se reduzca en proporción. Así pues, la curva de volumen/tiempo será similar a una normal, pero con volúmenes reducidos; es decir, será como una curva normal “en miniatura”.
- **Curva de flujo-volumen:** La curva es parecida a la normal, pero más estrecha por la disminución de la CVF, lo que le da su característico aspecto picudo. La curva será más estrecha cuanto mayor sea el grado de restricción.

El dato característico de la restricción es la limitación de la capacidad vital con una reducción proporcional de los flujos; esto condiciona que la proporción de aire que sale en el primer segundo respecto al total permanezca normal. En el patrón restrictivo tendremos: VEF^1/CVF 70%, $CVF < 80\%$ del valor de referencia y $VEF^1 < 80\%$ del valor de referencia.



En resumen:

- CVF disminuido.
- VEF^1 disminuido.
- VEF^1/CVF NORMAL

Es conveniente tener en cuenta que una obstrucción severa puede simular una restricción, como consecuencia de la presencia de atrapamiento aéreo. En este último caso, la TLC será normal y, por este motivo, el diagnóstico definitivo de trastorno restrictivo no debe hacerse únicamente mediante espirometría. No obstante, la respuesta al tratamiento puede ayudar a identificar la presencia de atrapamiento aéreo como causa de restricción simulada en el asma.

La restricción torácica puede tener su origen a nivel cutáneo, en las estructuras óseas del tórax, en los nervios y músculos que controlan la respiración, en la pleura y el parénquima pulmonar:

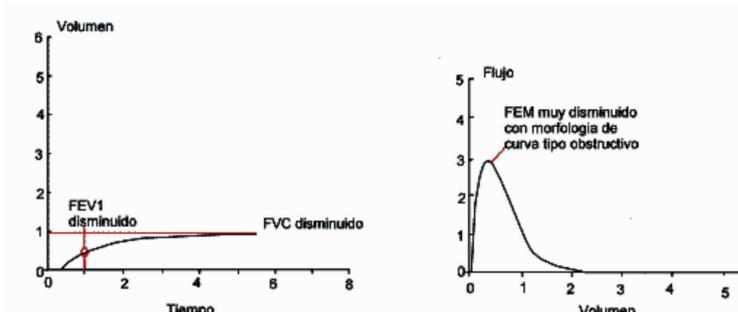
- Rigidez de la piel: Grandes quemados.
- Rigidez de la caja torácica: Cifoescoliosis, Toracoplastia, Espondilitis anquilosante.
- Enfermedades de los músculos: Miastenia gravis, Polimiositis, Parálisis diafragmática.
- Enfermedades neurológicas: Síndrome de Guillain-Barré, Poliomieltis.
- Rigidez pulmonar: Fibrosis pulmonar idiopática, Neumoconiosis, Sarcoidosis.
- Ocupación alveolar: Neumonía, Hemorragia pulmonar, Edema pulmonar.
- Disminución del parénquima pulmonar: Neumonectomía, Lobectomía.
- Anormalidades pleurales: Derrame pleural, Fibrosis pleural.
- Poca movilidad toracoabdominal: Ascitis, Dolor torácico.

7.3. Mixto:

Combina características de ambos.

• **Curva de volumen-tiempo:** Podemos decir que la curva del patrón mixto es como una obstructiva “en miniatura”

• **Curva de flujo-volumen:** Se observará tanto de limitación del flujo aéreo como de restricción. Por lo tanto, en el patrón mixto puede verse: $VEF^1/CVF < 70\%$, $CVF < 80\%$ del valor de referencia y $VEF^1 < 80\%$ del valor de referencia.



En resumen:

- CVF disminuido.
- VEF¹ disminuido.
- VEF¹/CVF disminuido.

	Obstrutivo	Restrictivo	Mixto
<u>CVF</u>	Normal	↓	↓
<u>VEF₁</u>	↓	↓	↓
<u>VEF₁/CVF</u>	↓	Normal	↓

8. Respuesta broncodilatadora

Es una prueba sencilla que se realiza fundamentalmente para:

- 1) Diagnóstico de asma bronquial.
- 2) En el paciente con EPOC para establecer el grado de reversibilidad de la vía aérea. De todas formas el VEF1 puede verse influenciado por múltiples factores, por lo que, para pacientes con EPOC, no es una técnica excesivamente útil para conocer cuáles serán los que responda al tratamiento con corticoides inhalados.

La respuesta broncodilatadora se determina mediante los cambios en el FEV1 tras la administración de un β -adrenérgico inhalado. La exploración se inicia con al menos tres maniobras espirométricas basales de calidad aceptables, como se ha explicado anteriormente. A continuación se administra 4 dosis de 100 mcg de salbutamol MDI (dosis total = 400 mcg). Esta dosis asegura que la respuesta se localiza en la parte alta de la curva dosis-respuesta a salbutamol. No obstante, puede utilizarse una dosis más baja si hay riesgo de efectos cardiovasculares no deseables o temblor. También puede utilizarse terbutalina y, en algunos casos, bromuro de ipatropio a una dosis total de 160 mcg (4 inhalaciones de 40 mcg). Tras 10-15 minutos después de los beta-agonista de acción corta y 30 minutos después para el bromuro de ipatropio, se realizan otras tres maniobras espirométricas aceptables. La modificación de los flujos para determinar la respuesta broncodilatadora puede conducir a importantes errores y, por este motivo, parámetros

como el FEF25-75 o FEF50 no deben utilizarse para ver reversibilidad, a no ser que los mismos se obtengan a isovolumen, es decir, dependen muy directamente de la FVC, si ésta cambia tras el broncodilatador, el FEF25-75 no son comparables con los obtenidos en la basal.

No hay consenso definitivo para valorar reversibilidad. Los métodos más comunes de expresar esta respuesta son:

1. Porcentaje del valor espirométrico inicial:

$$(\text{FEV}^1_{\text{posdilatador}} - \text{FEV}^1_{\text{predilatador}}) / \text{FEV}^1_{\text{predilatador}} \times 100.$$

2. Porcentaje del valor teórico:

$$(\text{FEV}^1_{\text{posdilatador}} - \text{FEV}^1_{\text{predilatador}}) / \text{FEV}^1_{\text{teórico}} \times 100.$$

3. Cambio absoluto en ml:

$$\text{FEV}^1_{\text{posdilatador}} - \text{FEV}^1_{\text{predilatador}}.$$

El primer método es el más usado. Con respecto a éste, se han propuesto incrementos del 12% y del 15% para decir que la respuesta broncodilatadora es positiva^{1,15,16}, siempre que el incremento del FEV1, en valores absolutos sea > 200 ml. Es importante resaltar que la ausencia de respuesta broncodilatadora, no implica que la obstrucción no pueda revertir en el curso de un tratamiento más prolongado.

También debe tenerse en cuenta, que a pesar de que el parámetro generalmente utilizado para evaluar la reversibilidad es el FEV¹, un aumento aislado de la FVC tras salbutamol (>12% y > 200 ml) no debido a un incremento del tiempo espiratorio es un signo de broncodilatación.

9. Bibliografía

- 1) AMERICAM THORACIC SOCIETY. (1995) «Standardization of spirometry: 1994 update», Am. J. respire. Crit. Care Med. 152, pp. 1107-1136.
- 2) CALIFORNIA THORACIC SOCIETY. «Guidelines for the clinical uses of spirometry», <http://www.thoracic.org/ca.html>.
- 3) MILLER M.R., CRAPO R., HANKINSON J., et al. (2005) «General considerations for lung function testing. Eur Respir J 26, pp.153-161.

- 4) PELLEGRINO R., VIEGI G., BRUSASCO V., et al. (2005) «Interpretative strategies for lungs function test», *Eur Respir J* 26, pp. 948-68.
- 5) PINCOCK A.C., MILLER M.R. (1983) «The effect of temperature on recording spirograms», *Am. Rev. Respir. Dis.* 128, pp. 894-898.
- 6) HANKINSON J.L., VIOLA J.O., PETSONK E.L., EBELING T.R. (1994) «BTPS correction for ceramic flow sensors», *Chest* 105, pp.1481-1486.
- 7) CSAN P., BURGOS F., BARBERÁ J.A., GINER J. (2002) «Espirometría», *Manual SEPAR de procedimientos, Procedimientos de evaluación de la función pulmonar*, Madrid, Luzan 5, pp. 4-15.
- 8) MILLER M.R., HANKINSON J., BRUSASCO V., et al. (2005) «Standardization of spirometry», *Eur Respir J* 26, pp. 319-338.
- 9) D'ANGELO E., PRANDI E., MILIC-EMILI J. (1993) «Dependence of maximal flow-volume curves on time course of predicting inspiration», *J Appl Physiol* 75, pp. 1155-1159.
- 10) BUCCA C.B., CAROSSA S., COLAGRANDE P., et al. (2001) «Effect of edentulism on spirometric tests», *Am J Respir Crit Care Med* 163, pp.1018-1020.
- 11) ENRIGHT P.L., CONNETT J.E., BAILEY W.C. (2002) «The FEV1/FVC6 predicts lungs function decline in adult smokers», *Respir Med* 96, pp. 444-449.
- 12) SWANNEY M.P., JENSEN R.L., CHICHTON D.A., BECKERT L.E., CARDNO L.A., CRAPO R.O. (2000) «FEV6 is an acceptable surrogate for FVC in the spirometric diagnosis of airway obstruction and restriction», *Am J Respir Crit Care Med* 162, pp. 917-919.
- 13) HANSEN J.E., SAN X.G., WASSERMAN K. (2006) «Should forced expiratory volume in six seconds replace forced vital capacity to detect airway obstruction? », *Eur Respir J* 27, pp. 1244-1250.
- 14) BECKLAKE M.R. (1986) «Concepts of normality applied to the measurement of lung function», *Am. J. Med.* 80, pp.1158-1163.
- 15) AMERICAN THORACIC SOCIETY. (1991) «Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies», *Am. Rev. Respir. Dis* 144, pp. 1202-1218.
- 16) EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY. (1993) «Lung volumes and forced ventilator flows», *Eur. Respir.J.* 6 (suppl. 16), pp. 5-40.

CAPÍTULO 7

USO CORRECTO DE INHALADORES. HACER FÁCIL LO DIFÍCIL

GERARDO PÉREZ CHICA, CELIA LACÁRCEL BAUTISTA
Y MARÍA LÓPEZ LÓPEZ

UGC. Aparato Respiratorio. Complejo Hospitalario de Jaén

1. Introducción

La estrategia de tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y del asma se basa fundamentalmente en la terapia inhalada de fármacos, siendo su principal inconveniente la dificultad de los pacientes para utilizar correctamente los dispositivos que lo administran. Por ello es fundamental la elección del mejor inhalador para cada paciente, evaluar regularmente su técnica inhalatoria y su adherencia al tratamiento. Con la evidencia que disponemos actualmente, la medicación inhalada es la forma más eficiente y segura de administración de la terapia en dichas enfermedades bronquiales obstructivas en fase estable.

Por otro lado, en los últimos años se ha visto incrementado el número de nuevos fármacos y nuevos dispositivos, que hacen necesario la puesta al día y la actualización en esta materia de los profesionales sanitarios que se dedican a tratar con este tipo de terapias.

Básicamente disponemos de dos tipos de inhaladores: a) inhaladores presurizados de dosis medidas (pMDI, del inglés *pressurized metered-dose inhaler*), en que el fármaco es administrado con un propelente de tipo HFA, y que deberían de ser administrados en conjunción con una cámara espaciadora y b) inhaladores de polvo seco (DPI, del inglés *dry powder inhaler*), que son activados por la inspiración del paciente y no requieren de cámara espaciadora para su administración.

2. Conceptos teóricos básicos de la aerosolterapia

Se define «aerosol» como la suspensión de partículas microscópicas de material sólido o líquido en el aire u otro gas. Todos los dispositivos de inhalación generan un aerosol. Las partículas generadas por un inhalador tienen diferentes tamaños, estas se miden mediante el diámetro de la mediana de la masa aerodinámica (DMMA), que es el diámetro en el que la mitad de la masa de las partículas de un aerosol tiene un tamaño mayor, y la otra mitad, menor. La masa respirable de un aerosol es la cantidad de partículas con un diámetro inferior a $5\mu\text{m}$. Las partículas de menor tamaño ($0,5\text{-}2\mu\text{m}$) llegan a los bronquiolos terminales y la región alveolar, las de $2\text{-}5\mu\text{m}$ se depositan en las pequeñas vías aéreas, las que tienen entre $5\text{-}10\mu\text{m}$, en las grandes vías aéreas, y las de tamaño superior a $10\mu\text{m}$, en el área orofaríngea. Las más pequeñas, inferiores a $0,5\mu\text{m}$, no llegan a depositarse y, o se expulsan al exterior con la espiración, o atraviesan la membrana alveolo-capilar. En definitiva, el tamaño ideal de las partículas aerosolizadas para que se depositen en las pequeñas vías y regiones alveolares es de $1\text{-}5\mu\text{m}$. El efecto se potencia cuando los flujos inspiratorios son bajos (menores de 30 L/min) y si se realiza un tiempo de apnea postinhalación adecuado. Las partículas grandes (mayores de $5\mu\text{m}$) que impactan en la vía aérea superior, este depósito se ve incrementado si el flujo es alto. La mayoría de las partículas depositadas en orofaringe se absorben por vía sistémica.

El depósito de un fármaco depende de diversos factores, entre los que destaca el papel del tamaño de la partícula. Según este, el aerosol se deposita por diferentes mecanismos: impactación o choque, sedimentación y difusión. La estructura de las vías aéreas influye en el depósito, siendo la impactación de las partículas

mayores en las vías aéreas más grandes y en las bifurcaciones bronquiales. Las diferencias anatómicas hacen que varíe el paso de la medicación. También influye en el depósito el grado de humedad local bronquial, pues su incremento ocasiona el crecimiento higroscópico de las partículas. Además, la obstrucción de las vías aéreas modifica el patrón de distribución regional del aerosol y aumenta la fracción depositada. De aquí que la terapéutica inhalatoria sea efectiva en todas las formas de obstrucción de las vías aéreas, hasta en las más graves.

El factor más determinante en la obtención del óptimo efecto terapéutico de un fármaco administrado en aerosol depende de la correcta realización de la técnica inhalatoria. Los flujos inspiratorios altos aumentan la impactación del aerosol en las vías aéreas superiores y disminuyen su permanencia en las vías aéreas. Mientras que los flujos bajos favorecen la sedimentación, al alargar el tiempo de residencia de las partículas, lo cual les permite acceder a las pequeñas vías aéreas. El flujo inspiratorio ideal es entre 30 y 60 L/min. Además del volumen inspirado, la apnea postinspiración prolongada (debe ser de unos de 10 segundos) favorece el depósito pulmonar. La posterior espiración suave parece mejorar la biodisponibilidad del fármaco.

3. Sistemas de inhalación actuales

A continuación, vamos a exponer los diferentes sistemas de inhalación de los que disponemos en la actualidad, de los distintos dispositivos para aplicar la mediación, y cómo utilizarlos de forma correcta. En el Anexo 1 se detallan los fármacos y dispositivos de inhalación más usualmente empleados.

Los sistemas utilizados se pueden clasificar en dos grandes grupos, según las características físicas del fármaco administrado:

3.1. Cartuchos presurizados de dosis medida (pMDI)

Son conocidos por el acrónimo pMDI. En su interior el fármaco está disuelto o en suspensión en el propelente (gas vehiculizador), que al contactar con la presión atmosférica se transforma en gas (aerosol). Las principales ventajas de estos

dispositivos son su portabilidad, la precisión de las dosis y el bajo coste; y las desventajas, la dificultad para realizar una maniobra de inhalación correcta (especialmente la coordinación entre la inspiración y la pulsación) y el elevado impacto orofaríngeo del fármaco.

Dentro de los pMDI existentes podemos diferenciarlos en:

- a) Cartuchos presurizados de dosis medida convencionales. Constan de una pequeña bombona o cartucho presurizado a 5 atm, de unos 10 ml, que contiene las partículas de fármaco en suspensión junto al propelente; una válvula dosificadora, que libera la dosis en ella depositada; y una carcasa de plástico externa, en la que se introduce el cartucho y sobre el que descansa la válvula de salida del aerosol.
- b) Cartuchos presurizados de dosis medida de partículas extrafinas (Modulite®). Se trata de un pMDI que contiene el fármaco en solución (por lo que no precisan agitarse). El orificio de salida de la válvula es de un tamaño menor que el de los pMDI convencionales, lo cual proporciona un aerosol con partículas más finas («extrafinas»), que se depositan en las pequeñas vías aéreas distales, suministrando un elevado depósito intrapulmonar.
- c) Cartuchos presurizados de dosis medida de autodisparo (Autohaler® y Easybreath®). De diseño similar al pMDI convencional, pero se disparan automáticamente con la inspiración del paciente. No precisan coordinar la pulsación y la inspiración.
- d) Inhalador de niebla fina (Respimat®). A medio camino entre un pMDI y un nebulizador de bolsillo. La solución atraviesa un filtro con 1.000 orificios (Uniblock®), que divide y reconduce el aerosol al exterior en 2 columnas enfrentadas, que al colisionar genera una fina nube de aerosol.

3.1.1 Técnica de inhalación de los dispositivos pMDI

- El paciente debe estar de pie o sentado con el cuello en extensión, para permitir la máxima expansión torácica.
- Sujetar el cartucho entre los dedos pulgar e índice. Destapar, agitar para obtener una mezcla homogénea, y situar en posición vertical en forma de L. Con el sistema Modulite no es necesario agitarlo.

- Vaciar los pulmones.
- Colocar la boquilla entre los dientes y sellar los labios alrededor de la misma. Dejar la lengua en el suelo del paladar para no interferir en la salida del medicamento.
- Comenzar la inspiración lentamente y accionar el pulsador continuando la inspiración.
- Retirar el inhalador de la boca y aguantar la respiración mínimo 10 segundos para facilitar el depósito de las partículas.
- Esperar mínimo 30 segundos si hubiera que administrar una segunda dosis.
- Tapar el cartucho presurizado y enjuagar la boca (muy especialmente tras la inhalación de corticoides).

El principal inconveniente de este dispositivo es la necesaria coordinación entre la inspiración-pulsación y los efectos secundarios locales que pueden inducir cuando no se utilice cámara de inhalación en su administración.

En el caso del pMDI activado por la inspiración, la técnica de inhalación es idéntica a la del pMDI convencional, pero no es necesario presionar el inhalador. Se activa el sistema, elevando el pivote superior para Autohaler, o destapando la boquilla para Easy-Breath. Hay que tener la precaución de mantener la inspiración aun cuando el dispositivo se dispare. Al terminar, se baja la palanca y se tapa el inhalador.

Compartiendo características con los pMDI y los nebulizadores, están los inhaladores de niebla fina. Actualmente sólo se dispone del denominado Respimat Soft Mist. Este dispositivo atomiza la solución de medicamento mediante la energía mecánica generada por un resorte que lo comprime. La solución liberada atraviesa un filtro que divide y reconduce el aerosol al exterior en 2 columnas enfrentadas, ocasionando la colisión de ambas corrientes generando una fina nube de aerosol. Este sistema aporta una serie de ventajas a los pMDI vistos, pues no contiene propelentes tipo CFC o HFA, menor velocidad de salida del aerosol, mayor depósito pulmonar, facilita la coordinación, necesita flujos inspiratorios bajos, tiene contador de dosis, no afecta a la capa de ozono. El principal inconveniente que puede presentar es la dificultad en el proceso de carga de la dosis.

3.1.2. Mantenimiento y limpieza de los dispositivos pMDI

Se recomienda no exponerlos a temperaturas superiores a 50 grados centígrados, protegerlos de la luz solar directa y a una temperatura inferior a 30 grados, no sedeben congelar, no perforar el envase o arrojarlo al fuego, realizar 2-4 pulsaciones al aire cuando se utilicen por primera vez o si no se ha usado durante varios días.

La limpieza se realiza extrayendo el cartucho y lavando con agua y jabón neutro la carcasa de plástico. Después aclarar con abundante agua y secar. Finalmente, se acopla el cartucho a su carcasa.

3.2. Cámaras de inhalación o espaciadores

Es un aparato que se ajusta a los pMDI; al separar la boca de la salida del aerosol del pMDI, disminuye el impacto orofaríngeo de las partículas grandes. Las cámaras de inhalación comerciales varían en el diseño (cilíndricos, cónicos, esféricos), tamaño (volumen, longitud), material de construcción (plástico, metal, que afecta la carga eléctrica) y sistema de válvulas (presentes/ausentes). La cantidad de fármaco disponible para la inhalación en la cámara está influenciada por estos factores, además del fármaco usado, y por el patrón respiratorio.

Las principales ventajas es que hace innecesaria la coordinación entre la inspiración-pulsación y reduce los efectos secundarios locales; y entre los inconvenientes, su escasa portabilidad.

3.2.1 Mantenimiento y limpieza

Estos dispositivos de uso personal y requieren una limpieza periódica, al menos una vez por semana, con agua templada y jabón suaves. Deben desmontarse todas sus piezas y tras el lavado dejar secar sin frotar, para disminuir la carga electrostática que podrá atraer las partículas del aerosol a las paredes de la cámara, disminuyendo su aporte pulmonar. Asimismo, las válvulas deben comprobarse periódicamente y si no están en buen estado se debe cambiar la cámara. Igualmente, se debe reemplazar la cámara cuando existan fisuras.

3.3. Dispositivos de polvo inhalado (DPI)

Son conocidos como DPI, del inglés dry powder inhaler. Tienen en común que son pequeños, portátiles, no contienen gases propelentes y se liberan con la inspiración. El fármaco en polvo se encuentra en el dispositivo, ya sea aglomerado o, más frecuentemente, en combinación con partículas transportadoras (habitualmente lactosa). La presión inspiratoria y la turbulencia del flujo generada ocasionan la liberación de las partículas (aglomeradas o combinadas con un transportador). Entre sus ventajas destaca que no precisan coordinación entre inhalación y pulsación, la sencilla técnica de inhalación de los nuevos sistemas multidosis (habitualmente de solo 3 o 4 pasos) y su portabilidad; y entre sus inconvenientes, que precisan de una inspiración voluntaria y con flujos más altos que con los cartuchos presurizados de dosis medida. Se pueden agrupar en 2 tipos o sistemas:

Sistemas unidosis (por orden alfabético: Aerolizer[®], Breezhaler[®], Handihaler[®], Inhalator Ingelheim[®], Spinhaler[®], Zonda[®]). Dispositivos de una sola dosis. El medicamento se encuentra en el interior de una cápsula de gelatina dura que se introduce manualmente en el depósito del dispositivo. Su principal inconveniente es que precisa de muchos pasos para su inhalación, lo cual puede ser fuente de errores en su manejo.

Sistemas multidosis (por orden alfabético: Accuhaler[®], Aerolizer[®], Easyhaler[®], Ellipta[®], Forspiro[®], Genuair[®], Handihaler[®], Nexthaler[®], Spiromax[®], Turbuhaler[®] y Twisthaler[®]). Son los dispositivos más novedosos y de mayor uso. Permiten administrar múltiples dosis del fármaco. Este, en polvo, se encuentra en un reservorio del que se retira mediante un sistema dosificador, o bien está precargado en alvéolos. Los más modernos disponen de algunas mejoras tecnológicas, entre otras, detectan si el paciente inhaló la dosis (Nexthaler[®]), se bloquean tras la última dosis administrada (Genuair[®]), la carga se realiza con solo abrir el dispositivo (Spiromax[®], Nexthaler[®], Ellipta[®], Twisthaler[®]) o al accionar un pulsador (Easyhaler[®], Genuair[®]), tienen retroinformación (feedback) visual y auditiva tras la inhalación (Nexthaler[®] y Genuair[®]).

3.3.1. Ventajas

- La eficacia clínica es igual o superior a la obtenida con los cartuchos presurizados.

- Desaparece el problema de coordinación entre la pulsación y la inhalación.
- No utilizan gases propelentes contaminantes. El sistema Turbuhaler no contiene aditivos, evitando el posible efecto irritativo de éstos.
- Presentan indicador de dosis restantes.
- Hay estudios que demuestran que son los preferidos por los pacientes y el personal sanitario.
- Inconvenientes
- Precisan un flujo inspiratorio alto, por lo que no son útiles en pacientes menores de 5 años y pacientes muy obstruidos. El sistema Novolizer. se ha diseñado con menos resistencia por lo que se puede utilizar con flujos inspiratorios más lentos, de forma que requiera menos esfuerzo.
- Producen un mayor impacto orofaríngeo, aumentando los efectos secundarios locales.
- Requieren una inspiración voluntaria, por lo que no pueden usarse en pacientes inconscientes ni con ventilación mecánica.
- En algunos dispositivos, si se sopla en la boquilla se pierde la dosis preparada.
- En algunos casos, no se percibe la inhalación.
- El precio es superior a los pMDI.
- Les puede afectar la humedad, siendo en ese caso ineficaz el fármaco.

3.3.2. Mantenimiento y limpieza

Se limpiará con un paño o papel seco la boquilla después de su utilización. Nunca utilizar agua. Debe conservarse en un lugar seco para preservarlo de la humedad.

4. Consideraciones para la elección del tipo de inhalador

Hasta la fecha, no existe suficiente evidencia que sugiera que un dispositivo sea el de mayor efectividad. Es más, se ha demostrado que la eficacia de los distintos dispositivos es similar cuando se efectúan correctamente todas las maniobras. Por ello, se concluye que la elección del dispositivo no se debe basar en la eficacia del mismo, sino en factores relacionados con los pacientes.

Existe la creencia, relativamente frecuente, entre algunos profesionales sanitarios de que la terapia inhalada es muy simple y que, por tanto, no necesita de una instrucción expresa lleva a que los pacientes no sean convenientemente adiestrados y, en consecuencia, a que efectúen mal la técnica. Diversos estudios demostraron que el nivel de conocimientos sobre dispositivos y técnica de inhalación de las personas dedicadas al cuidado de las patologías obstructivas crónicas respiratorias es deficiente. El uso de múltiples tipos de inhaladores en un mismo paciente promueve la confusión y, por lo tanto, los errores en su uso. En consecuencia, es preferible la utilización de combinaciones, en lugar de usar los fármacos por separado. Es frecuente que los médicos elijan el dispositivo para un paciente determinado, según su edad y situación clínica, sin tener en cuenta las preferencias de este. No obstante, se considera que los aspectos más importantes a la hora de decidir la elección de un inhalador debe ser precisamente la preferencia del paciente y la comprobación del educador de la correcta técnica de inhalación. Este consenso es un factor importante en la aceptación y adhesión al tratamiento. Es importante además de los dos puntos mencionados, tener presentes los siguientes puntos a la hora de tomar la decisión de elegir la mejor opción terapéutica:

- Tipos de dispositivos disponibles para el fármaco elegido.
- La edad del paciente. Para niños menores de 6 años y pacientes añosos el pMDI con cámara espaciadora es el sistema de primera elección. En el caso de los niños, según las recomendaciones de la GINA (Global Initiative for Asthma), los menores de 4 años deberán usar la cámara espaciadora con mascarilla facial, sustituyéndola a partir de entonces por pieza bucal lo antes posible, ya que aumentará la eficacia de la liberación del aerosol. En niños mayores de 6 años se decidirá entre pMDI con cámara espaciadora con boquilla o DPI. Y en mayores de 8-9 años y adultos se opta por pMDI con/sin cámara o DPI. Actualmente, no hay evidencia de que el DPI aporte un beneficio clínico adicional sobre el pMDI, pero puede estar recomendado como alternativa con ventajas medio ambientales al pMDI.
- Destreza individual. Probabilidad del correcto uso por parte del paciente.
- Situación clínica. En este apartado, habría que considerar la gravedad de la crisis asmática, los problemas de coordinación respiración-pulsación,

- limitaciones funcionales en relación con otras enfermedades (alteraciones osteo-musculares, patología pleural), si están laringectomizados, etc.
- Situación familiar y económica. Conveniencia para el paciente, y a su entorno más cercano respecto al tiempo necesario para la administración del fármaco, limpieza, mantenimiento y comodidad de transporte. La evidencia costo-beneficio favorece a los pMDI (más baratos) como tratamiento de primera línea en todos los pacientes con asma estable, hasta que otras razones específicas se identifiquen.
 - Experiencia previa en el uso del dispositivo.
 - En situaciones donde sea necesario utilizar distintos fármacos, es preferible la utilización de combinaciones, en lugar de usar los fármacos por separado. Y si hay que utilizar una combinación de dispositivos es aconsejable la combinación de un mismo tipo de inhalador, ya que cada dispositivo tiene una técnica de inhalación diferente, lo que daría lugar a la confusión.

En cualquier caso, los pacientes deberían ser entrenados antes de la prescripción de cualquier dispositivo y evaluar su correcta utilización en las sucesivas visitas.

En la siguiente tabla (Tabla 1), se intenta reflejar de una manera lógica, valorando previamente la habilidad en la coordinación con el inhalador y el flujo inspiratorio del paciente cuáles deberían ser los criterios de decisión objetivos a la hora de indicar un dispositivo de inhalación.

1. Valorar la habilidad del paciente en la coordinación con inhaladores pMDI.			
2. Valorar la habilidad del paciente con suficiente flujo inspiratorio* para usar DPI.			
Buena coordinación		Pobre coordinación	
Flujo inspiratorio > 30 l/min	Flujo inspiratorio < 30 l/min	Flujo inspiratorio > 30 l/min	Flujo inspiratorio < 30 l/min
DPI pMDI SMI BA-MDI nebulizador	pMDI SMI nebulizador	DPI pMDI + espaciador BA-MDI SMI nebulizador	pMDI + espaciador SMI Nebulizador

DPI: inhalador de polvo seco; pMDI: inhalador presurizado; SMI: inhalador de niebla suave; BA-MDI: inhalador activado por la respiración. Modificado de *Finnish Medical Society*⁶.

*Flujo inspiratorio: puede ser medido mediante dispositivos medidores de flujo inspiratorio como el In-check® (Clement-Clarke) o el In-check dial®. Estos dispositivos son parecidos a los medidores de pico de flujo espiratorio (PEF), con la diferencia de que el símbolo sube al inspirar.

Tabla 1. ¿Cómo elegir el mejor inhalador para nuestro paciente?

Fuente: Tomada de referencia nº 3

La cumplimentación del tratamiento se puede determinar por métodos indirectos como el juicio clínico, los cuestionarios (validados o no), los resultados terapéuticos, el recuento de inhalaciones o el pesaje de los dispositivos (en general todos ellos sobrevaloran la adherencia). O por métodos directos como la medición de concentraciones de fármacos en sangre u orina —que solo dan información sobre tomas recientes— o el uso de dispositivos electrónicos que monitorizan automáticamente el uso de los inhaladores. Estos últimos son los ideales, pero son excesivamente caros, lo que ocasiona que no puedan utilizarse en la práctica clínica habitual y se reserven para la investigación.

5. Conclusiones

La vía inhalada es la de elección en el tratamiento de la patología obstructiva crónica pulmonar (asma bronquial y EPOC), siendo fundamental para su éxito la implicación en la educación del paciente.

En los últimos años han aparecido numerosos fármacos y dispositivos para el control de estas patologías, siendo necesaria la formación continuada del personal sanitario que está implicado en el manejo de dichas enfermedades. Es fundamental conocer, saber manejar y elegir el más conveniente para cada paciente, y es esencial el adiestramiento de la técnica de inhalación para que estos dispositivos sean eficaces. El educador debe elogiar o corregir al paciente, según sea necesario. A lo largo del seguimiento y cada vez que se presente un empeoramiento se revisará la técnica de inhalación.

Los aspectos más importantes en la elección del dispositivo son la preferencia del paciente y la comprobación del educador de la correcta técnica de inhalación por parte del paciente.

La existencia del amplio arsenal farmacológico del que disponemos en la actualidad para el control terapéutico de estos pacientes, tiene en la actualidad un objetivo claro y bien definido: es necesario su conocimiento para poder aplicar un tratamiento personalizado óptimo.

6. Bibliografía

- 1) ÁREA DE ASMA DE SEPAR, ÁREA DE ENFERMERÍA DE SEPAR, DEPARTAMENTO DE ASMA DE ALAT. (2013). «Consenso SEPAR-ALAT sobre terapia inhalada», Archivos de Bronconeumología, 49, supl 1, pp. 2-14.
- 2) BUSTAMENTE, V. (2015). «Sistemas de inhalación. Características y manejo. En: V. Plaza, S. Quirce, editores. Dispositivos para la inhalación de fármacos. Lo esencial». Zaragoza: Neumología y Salud.
- 3) CASAS, F. et al. (2017). «Documento de recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en Andalucía», Rev Esp Patol Torac; 29 (2) Suplemento 2, pp.5-24.
- 4) DOLOVICH, MB. et al. (2005). «Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology». Chest; 127:335-71.
- 5) EDGARDO, C. (2013). «Terapia inhalatoria en asma y EPOC». Rev Chil Enf Respir; 29, pp.204-215.
- 6) GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA) (2017). «Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO workshop report. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute ». Updated 2017. Disponible en: <http://www.ginasthma.com>.
- 7) Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) 4.2. (2017). «Guía española para el manejo del asma». Madrid: Luzán5, S.A. Disponible en: <http://www.gemasma.com>.
- 8) NAVARRETE, MA. (2014). « ¿Están nuestros pacientes bien controlados? El uso de inhaladores es importante», en M. Alcántara (coordinador), Abordaje integral del paciente con asma por alergia al polen del olivo, Sevilla: Universidad Internacional de Andalucía, pp. 84-109.
- 9) PLAZA, V. et al. (2016). «Revisión Terapia inhalada en el asma». Med Clin (Barc);146(7), pp.316-323.

- 10) OLAGUÍBEL, J. (2015). «Características físicas y depósito pulmonar de las partículas inhaladas». En: V. Plaza, S. Quirce, editores. Dispositivos para la inhalación de fármacos. Lo esencial. Zaragoza: Neumología y Salud.
- 11) SANCHIZ, J. et al. (2013). «Inhaler devices – From theory to practice». *Respir Med.*;107:495–502.

ANEXO 1

Principales fármacos inhalados para el tratamiento del asma o de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica comercializados en España en 2017

SABA (Beta adrenérgicos de acción corta)	µg/nº dosis
Salbutamol	
Ventolin® (pMDI)	100/200
Salbutamol Aldo-Unión® (pMDI)	100/200
Salbutamol Sandoz® (pMDI)	100/200
Ventilastin (DPI)	100/200
Ventoaldo® (pMDI)	100/200
Terbutalina	
Terbasmin® (pMDI, DPI)	500/200
 LABA (Beta adrenérgicos de acción prolongada)	
Formoterol	
Foradil® (DPI)	12
Oxis® (DPI)	4,5/60; 9/60
Broncoral® (pMDI)	12/50
Broncoral® (DPI)	12
Neblik® (DPI)	12
Formoterol Stada® (DPI)	12
Formoterol Aldo-Unión® (DPI)	12
Salmeterol	
Serevent® (pMDI, DPI)	25/120

Betamican® (pMDI, DPI)	25/120
Inaspir® (pMDI, DPI)	25/120
Beglan® (pMDI, DPI)	25/120
Indacaterol	
Ombrez® (DPI)	150
Oslif® (DPI)	150
Hirobriz® (DPI)	150
Olodaterol	
Striverdi® (INF)	2,5/60

Glucocorticoide inhalado (GCI) µg/nº dosis

Budesonida

Pulmicort® (pMDI, DPI)	400/120; 200/100; 100/100
Pulmictan® (pMDI)	200/120; 100/200
Olfex Bucal® (pMDI)	200/200; 50/200
Budesonida Aldo-Unión® (pMDI)	200/100; 200/200; 50/200
Ribujet® (pMDI) 200/200	
BudesonidaEasyhaler® (DPI)	100/200; 200/200; 400/100
Mifflonide® (DPI)	200; 400
Novopulm® (DPI)	200/200; 400/100

Fluticasonapropionato

Flixotide® (pMDI, DPI)	250/120; 50/120
Inalacor® (pMDI, DPI)	250/120; 50/120
Trialona® (pMDI, DPI)	250/120; 50/120
Flusonal® (pMDI, DPI)	250/120; 50/120

Beclometasona

Beclo-asma® (pMDI, DPI)	250/200; 50/200
Becotide® (pMDI)	50/200
Becloforte® (pMDI)	250/200

Mometasona		
Asmanex® (DPI)	200/400	
Ciclesonida		
Alvesco® (pMDI)	80/120; 160/120	
Glucocorticoide +LABA	µg/nº dosis	
Formoterol +budesonida		
Symbicort® (DPI)	8	0
+4,5/120;160+4,5/120;320+9/60		
Rilast® (DPI)	8	0
+4,5/120;160+4,5/120;320+9/60		
Bufomix® (DPI)	160 +4,5/120;320+9/60	
Duoresp® (DPI)	160 +4,5/120;320+9/60	
Salmeterol +fluticasonapropionato		
Seretide® (pMDI, DPI)	2	5
+50/120;25+125/120;25+250/120		
Brisair® (pMDI, DPI)	2	5
+50/120;25+125/120;25+250/120		
Plusvent® (pMDI, DPI)	2	5
+50/120;25+125/120;25+250/120		
Anasma® (pMDI, DPI)	2	5
+50/120;25+125/120;25+250/120		
Inaladuo® (pMDI, DPI)	2	5
+50/120;25+125/120;25+250/120		
Formoterol +beclometasona	µg/nº dosis	
Foster® (pMDI, DPI)	100 +6/120	
Formodual® (pMDI, DPI)	100+6/120	

Formoterol+fluticasonapropionato	
Flutiform® (pMDI)	50 +5/120;125+5/120;250+10/120
Vilanterol +fluticasonafuroato	
Relvar® (DPI)	92 +22/30;184+22/30
Glucocorticoide inhalado+SABA	µg/nº dosis
Salbutamol +beclometasona	
Butosol® HFA	100 +50/200
Anticolinérgicos	
Ipratropio	
Atrovent® (pMDI)	20/200
Atroaldo® (pMDI)	20/200
Tiotropio	
Spiriva® (DPI)	18
Spiriva® (INF)	2,5/60
Braltus® (DPI)	10/30
Bromuro aclidinio	
Eklira® (DPI)	322/60
Bretaris® (DPI)	322/60
Bromuro glicopirronio	
Seebri® (DPI)	44
Enurev® (DPI)	44
Tovanor® (DPI)	44
Umeclidinio	
Incruse® (DPI)	55/30

LABA+LAMA**Olodaterol+ Tiotropio**

SpioltoRespimat® (INF) 2,5/2,5

Yanimo (INF) 2,5/2,5

Indacaterol + glicopirronio

Ultibro® (DPI) 85/43

Ulunar® (DPI) 85/43

Xoterna® (DPI) 85/43

Vilanterol +umeclidinio

Anoro® (DPI) 55/22

Formoterol +aclidinio

Duaklir Genuair® (DPI) 12/340/60

Brimica Genuair® (DPI) 12/340/60

Fuente: Actualización del Consenso SEPAR-ALAT sobre terapia inhalada (modificado referencias 1 y 9). DPI: dry powder inhaler («inhalador de polvo»); GCI: glucocorticoide inhalado; INF: inhalador de niebla fina; LABA: long-acting μ_2 agonists («agonista μ_2 adrenérgico de acción larga»); LAMA: long-acting muscarinic antagonists («antimuscarínico de acción larga»); pMDI: pressurized metered-dose inhaler («inhalador presurizado de dosis medida»); SABA: short-acting μ_2 agonists («agonista μ_2 adrenérgico de acción corta»).

CAPÍTULO 8

CRITERIOS DE DERIVACIÓN A ALERGOLOGÍA

MANUEL ALCÁNTARA VILLAR, MARÍA ANTONIA NAVARRETE DEL PINO
Y LUIS PALACIOS COLOM
Unidad de Alergología. Complejo Hospitalario de Jaén

1. Introducción

Los médicos de atención primaria y los Servicios de urgencias atienden de forma habitual en sus consultas a muchos pacientes con síntomas de origen alérgico (se estima que en España una de cada cuatro personas padece algún tipo de enfermedad alérgica), y aunque una parte importante de la demanda va a ser resuelta por estos profesionales, en muchos casos es necesaria la derivación a una consulta de alergología, con el objetivo de proveer a los pacientes alérgicos de aquellos servicios que mejor preserven o restauren su estado de salud.

La derivación de pacientes a los servicios de Alergología plantea una reflexión sobre los recursos materiales y humanos de los que disponemos, y si los circuitos de derivación entre los distintos niveles asistenciales, son los más adecuados para los pacientes y los profesionales.

Para asegurar una adecuada coordinación entre niveles asistenciales, es importante unificar pautas de actuación, criterios de derivación y seguimiento de la patología alérgica más frecuente.

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

- Rinitis alérgica
- Asma bronquial
- Urticaria
- Angioedema
- Reacciones alérgicas a medicamentos
- Reacciones alérgicas a alimentos
- Reacciones alérgicas a picadura de insecto
- Dermatitis atópica
- Anafilaxia

2. Rinitis alérgica

2.1. Manejo inicial en AP

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

El diagnóstico de sospecha de la rinitis alérgica se suele establecer provisionalmente por los signos y síntomas típicos (prurito nasal, estornudos en salvas,

rinorrea acuosa y congestión nasal), junto con los antecedentes de exposición a alérgenos tanto de interior como exterior.

El diagnóstico diferencial de la rinitis alérgica, se debe realizar con otras formas de rinitis: idiopática, ocupacional no alérgica, hormonal, infecciosa, atrófica, irritativa, etc.

El tratamiento consiste en la aplicación de medidas de evitación del alérgeno/os (control ambiental) y en la administración de tratamiento farmacológico sobre todo con antihistamínicos (de elección los no sedativos o de última generación) y/o esteroides tópicos nasales (Figura 1).

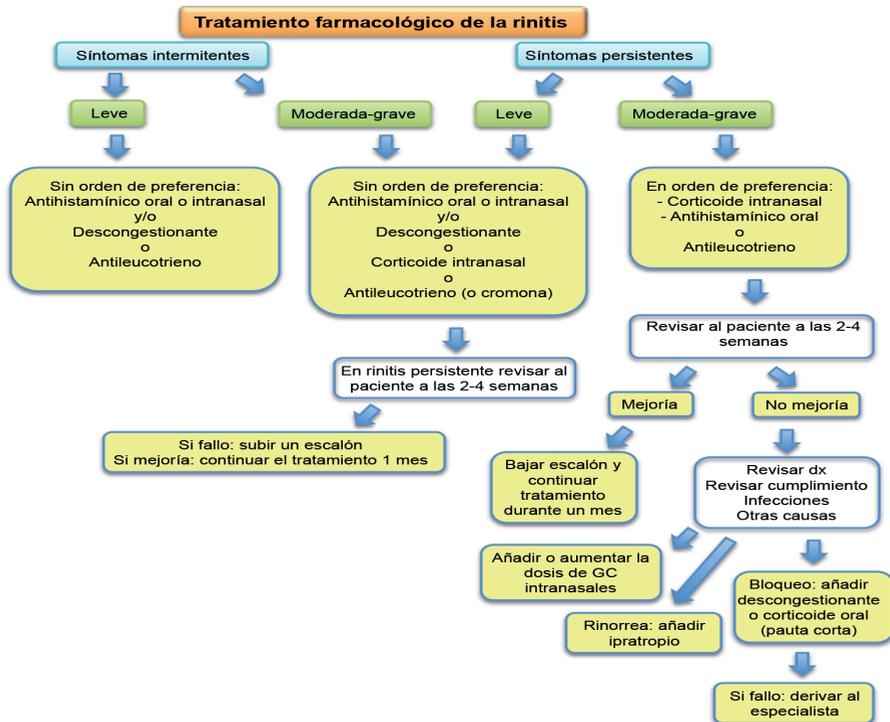


Figura 1. Tratamiento escalonado de la rinitis alérgica (Modificado de BOUSQUET, J., et al. (2008), Allergy 63, pp. 8-160).

Si la rinitis se asocia a conjuntivitis alérgica, se recomienda añadir un anti-histamínico ocular.

En rinitis estacional se recomienda iniciar el tratamiento antes de la exposición al alérgeno (una o dos semanas antes del inicio de la sintomatología).

2.2. Criterios de derivación

La derivación de un paciente con rinitis alérgica (Figura 2) debe realizarse si se dan alguna de estas situaciones:

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

2.3. Manejo en la unidad de alergología

El alergólogo realizará la anamnesis alergológica, las pruebas cutáneas, pruebas in vitro (IgE específica), radiológicas o citológicas si las precisara y ajustará el tratamiento sintomático.

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

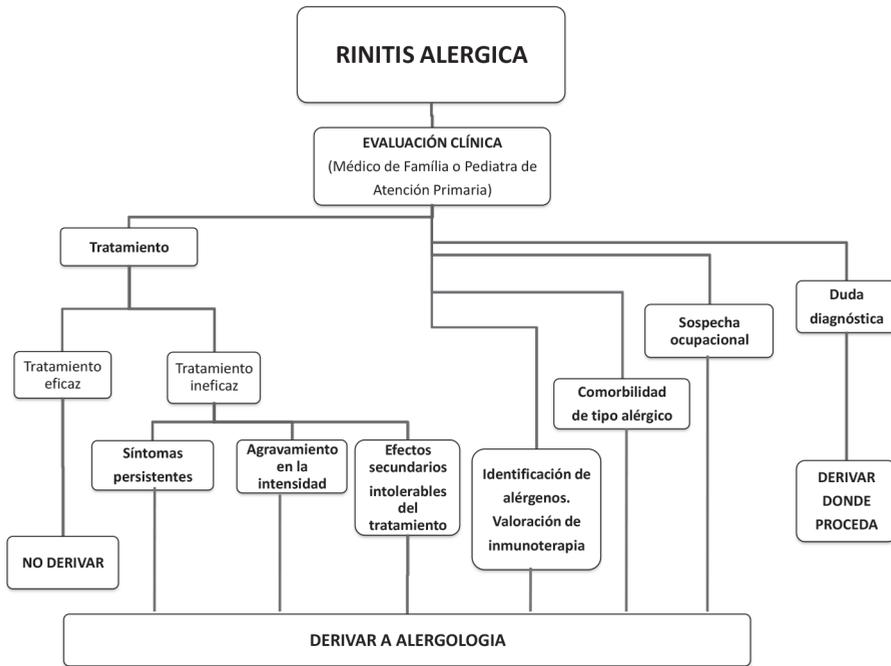


Figura 2. Protocolo de derivación a alergología de pacientes con rinitis alérgica.
RECOMENDACIONES DE CONTINUIDAD ASISTENCIAL EN PATOLOGÍA ALERGOLOGICA. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía.

3. Asma bronquial

3.1. Manejo inicial en AP

El asma es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la edad adulta, y la más frecuente en la infancia.

Existe una clara relación entre asma y alergia, así la presencia de atopia aumenta la probabilidad de asma hasta 10-20 veces. De todos modos muchos

asmáticos no son atópicos y no todos los atópicos desarrollan asma (sólo un 25-30% de los niños sensibilizados desarrollan asma).

El diagnóstico de sospecha de asma se basa en la presencia de síntomas y signos clínicos característicos como disnea, tos, sibilancias y opresión torácica, habitualmente variables y de predominio nocturno o de madrugada, y en la utilización de pruebas de función pulmonar, como la espirometría para objetivar la obstrucción al flujo aéreo.

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

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

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

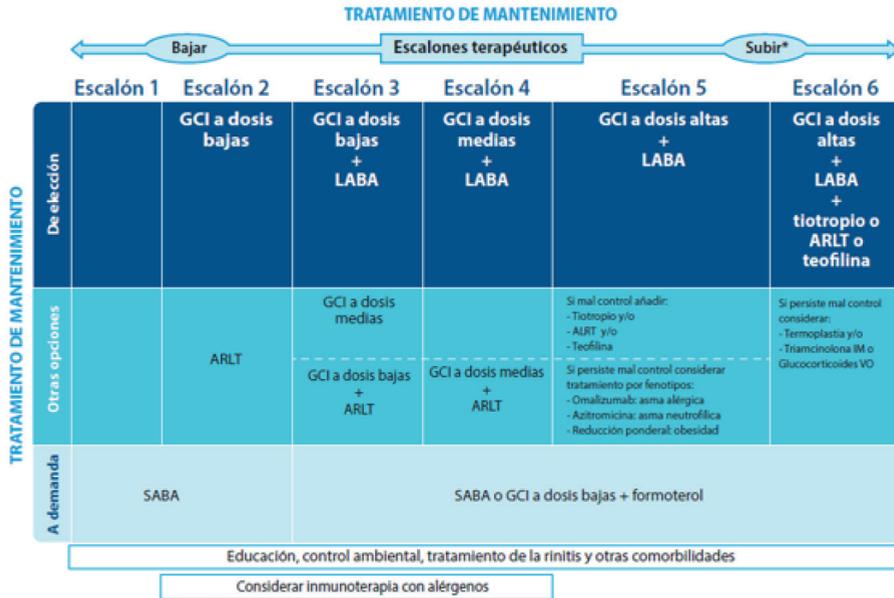
La actitud terapéutica en AP del asma bronquial alérgico será:

- Educación del paciente. Es aconsejable que los enfermeros realicen una adecuada educación para la salud, enfatizando el papel del paciente en el propio manejo de la enfermedad.
- Control ambiental: la intervención a nivel ambiental ha tenido resultados variables aunque, en general, poco efectivos por lo que no se recomienda su realización como intervención aislada, aunque es indudable la mejoría de los síntomas cuando se consigue reducir la exposición.
- Controlar la rinitis alérgica, si existe.
- Tratamiento farmacológico: se debe tratar el asma según su gravedad y grado de control, con los fármacos más adecuados según la guías de tratamiento del asma (Figura 3 y 4).

3.2. Criterios de derivación

Los criterios para una interconsulta a alergología (Figura 5) que propone el Proceso integral Asma, editado por la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía son:

- Pacientes con asma asociado a otras enfermedades atópicas (rinoconjuntivitis, dermatitis atópica, alergia alimentos).



*tras confirmar la correcta adhesión terapéutica y empleo del inhalador/es

Escalones terapéuticos del tratamiento de mantenimiento del asma del adulto.

ARLT: Antagonista de los receptores de los leucotrienos; GCI: Glucocorticoide inhalado, LABA: Agonista β_2 -adrenérgico de acción larga; SABA: Agonista β_2 -adrenérgico de acción corta.

Figura 3. Tratamiento escalonado del asma según GEMA.
(Fuente: *Guía Española para el manejo del Asma -Gema 4.0.*)

- Diagnóstico diferencial o de una patología asociada (comorbilidad).
- Pacientes con sospecha de asma y alergia, para confirmación diagnóstica.
- Paciente con diagnóstico de asma y alergia, para valorar indicación de inmunoterapia:
 - Comprobación de que la evitación de la exposición no es suficiente para el control de los síntomas.
 - Sin buen control del asma a pesar de un tratamiento farmacológico estándar correcto.

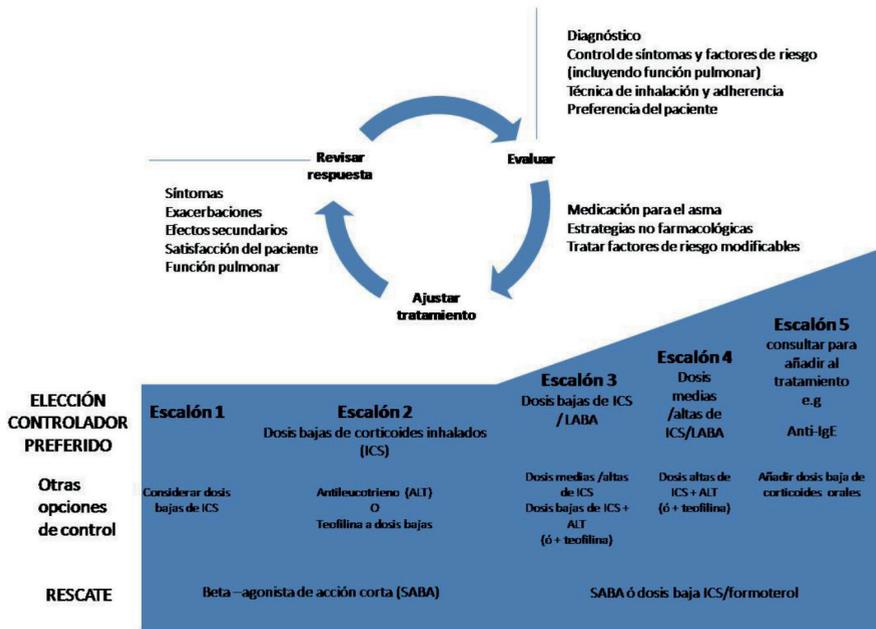


Figura 4. Tratamiento escalonado del asma según GINA.

(Fuente: *Global Initiative for Asthma –GINA 2014*).

3.3. Manejo en la unidad de alergología

El alergólogo realizará la anamnesis alergológica, las pruebas cutáneas, pruebas in vitro (IgE específica), pruebas funcionales respiratorias, pruebas provocación específica, radiológicas o citológicas si las precisara y ajustará el tratamiento sintomático y pautará inmunoterapia (si estuviese indicado).

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

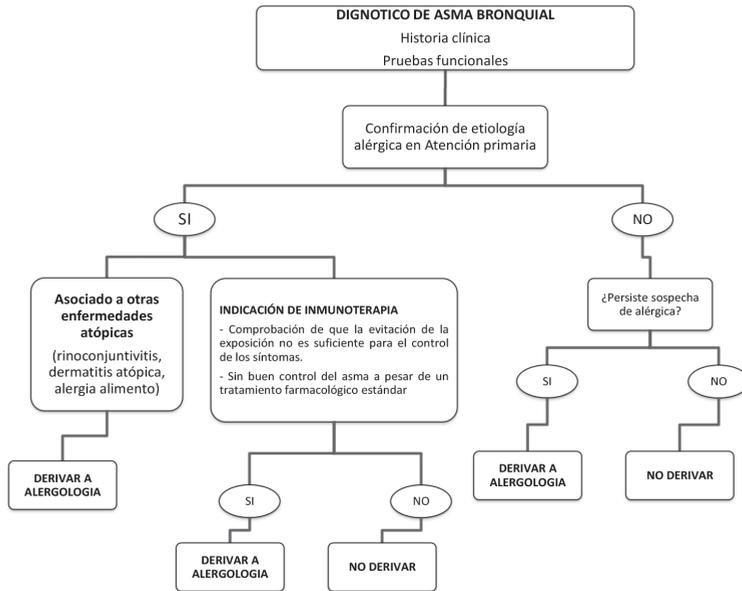


Figura 5. Criterios de derivación a alergología de pacientes con asma.
ASMA: PROCESO ASISTENCIAL INTEGRADO Consejería de Salud. Junta de Andalucía.

4. Urticaria

4.1. Manejo inicial en AP

La urticaria es una patología frecuente (un 15-25% de la población), benigna y autolimitada en la mayoría de las ocasiones. Contrariamente a lo que se cree no suele ser de causa alérgica, quedando en muchas ocasiones sin filiar.

Cuando se demuestra la causa, la más frecuente es la infecciosa (conllevando la sospecha, generalmente infundada, de alergia a fármacos concomitantes), seguida de la alergia a alimentos, fármacos, látex, etc.

La sospecha clínica de la urticaria la estableceremos en virtud de la presencia de la lesión elemental que es el habón o roncha (elevación circunscrita, eritematosa, generalmente pruriginosa, debida al edema de la parte superior de la

dermis). Dichas lesiones tienden a desaparecer en el plazo de minutos a horas dejando la piel con una apariencia normal.

Para orientar la causa de la urticaria es importante que el médico de AP realice una minuciosa exploración física y una anamnesis detallada:

- Antecedentes previos de urticaria.
- Alergias.
- Viajes recientes.
- Picaduras.
- Alimentos.
- Fármacos.
- Infecciones, síntomas asociados (fiebre, artralgias, cambios en peso corporal, dolor osteomuscular, etc).

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

- Si se consigue identificar un alérgeno responsable, el tratamiento se basará en la eliminación del agente al que el paciente está sensibilizado (alimentos, medicamentos, látex, etc.) y de todos los compuestos que pudieren tener alguna relación química con la causa.
- Si la causa es un proceso infeccioso o parasitario, las medidas terapéuticas específicas para el mismo será el tratamiento ideal.
- Cuando la Urticaria está en relación a procesos orgánicos como las patologías del Tiroides, entonces el tratamiento adecuado de dicho proceso será la medida indicada.
- En el caso de urticaria por frío, el paciente debe evitar exposición al frío, practicar deportes de invierno, actividades acuáticas o ingerir alimento o bebidas frías. En la urticaria por roce o presión, se debe utilizar ropa, cinturones y calzado amplio.
- También puede ayudar el tratamiento del estrés.
- No hay necesidad de recomendar una dieta restrictiva a los pacientes que sufren urticaria crónica. La urticaria crónica no está relacionado con la alergia alimentaria mediada por IgE.

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

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

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

4.2. Criterios de derivación

La duración del proceso es una característica importante que nos puede ayudar a orientar si su origen es alérgico o no, y por tanto a la necesidad de la realización de una derivación a alergología (Figura 6).

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

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

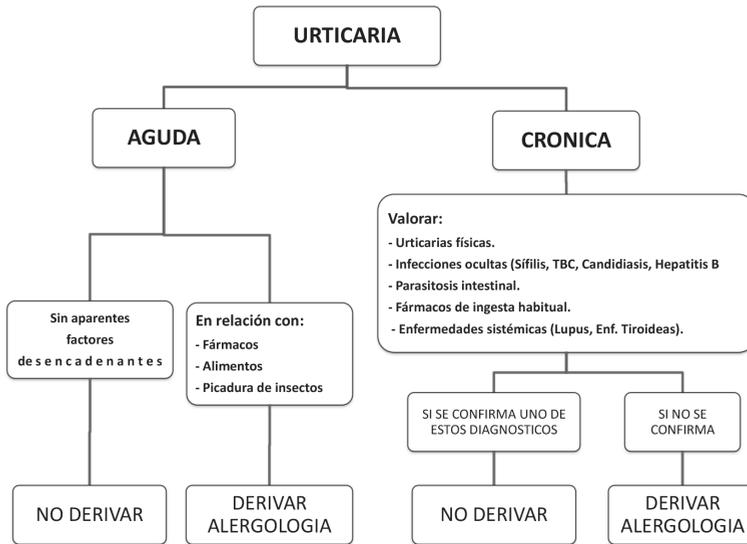


Figura 6. Protocolo de derivación a alergología de pacientes con Urticaria.
RECOMENDACIONES DE CONTINUIDAD ASISTECIAL EN PATOLOGIA ALERGOLOGICA. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía.

4.3. Manejo en la unidad de alergología.

El alergólogo realizará la anamnesis alergológica, las pruebas cutáneas, pruebas in vitro (IgE específica), radiológicas o citológicas si las precisara. Si es necesario se realizará pruebas de contacto, prueba del “cubito de hielo” u otras pruebas de exposición controlada con el fármaco o alimento sospechoso.

Aunque con rendimiento diagnóstico es escaso, la batería de pruebas mínima que solemos solicitar en estos casos incluye:

- Hemograma.
- VSG.
- Bioquímica general.
- Hormonas tiroideas y anticuerpos antitiroideos.
- Serología de lúes y echinococo.

- Niveles de complemento (C3 y C4).
- IgE específica a anisakis y látex.

En casos de urticaria crónica grave refractaria al tratamiento habitual se puede considerar el uso de agentes inmunomoduladores o inmunosupresores, tales como el omalizumab y la ciclosporina.

5. Angioedema

5.1. Manejo inicial en AP

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

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

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

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

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

El tratamiento inicial en AP es el mismo que el de la urticaria.

Si se sospecha un angioedema hereditario, es necesario tratamiento hospitalario urgente.

5.2. Criterios de derivación

Los pacientes con cuadro de angioedema deben derivarse a alergología, una vez se hayan descartado otros cuadros que pueden llegar a confundirse con este (Figura 7).

No se recomienda derivar a la Sección de Alergia:

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

5.3. Manejo en la unidad de alergología

En general el protocolo del manejo del angioedema es el mismo que el de la urticaria, añadiendo algún estudio específico. Para el estudio del angioedema

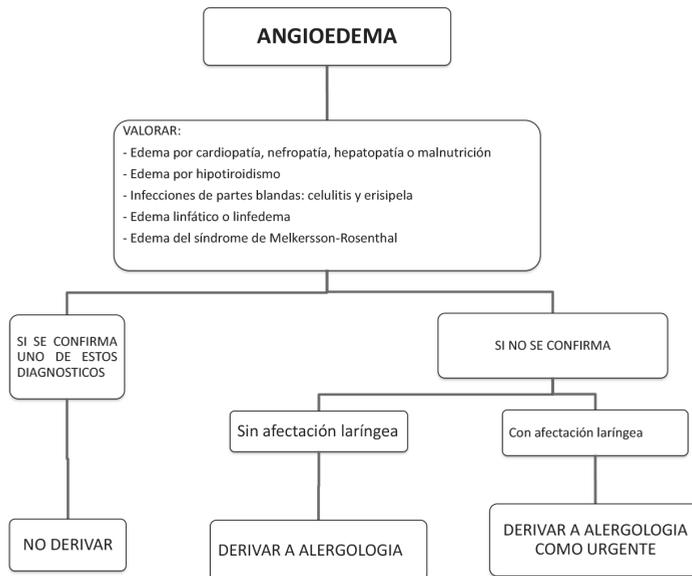


Figura 7. Protocolo de derivación a alergología de pacientes con Angioedema.
RECOMENDACIONES DE CONTINUIDAD ASISTECIAL EN PATOLOGÍA ALERGOLOGICA. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía.

mediado por bradiginina, se cuantifican los niveles de C3, C4, C1q, niveles de C1-INH y actividad funcional del C1-INH. Cuando los valores del complemento son normales y existe alta sospecha de angioedema mediado por bradiginina, se repite el estudio durante un episodio agudo. En algunas ocasiones se realiza un estudio genético para confirmar el diagnóstico.

6. Reacciones alérgicas a alimentos

6.1. Manejo inicial en AP

La prevalencia de la alergia alimentaria varía entre un 2% y un 10% de la población afectando tanto a niños como adultos, con una tendencia en aumento, como sucede con otras enfermedades alérgicas.

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

La actitud terapéutica en AP será:

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

6.2. Criterios de derivación

La figura 8, expone los criterios de derivación a alergología de pacientes con alergia alimentaria.

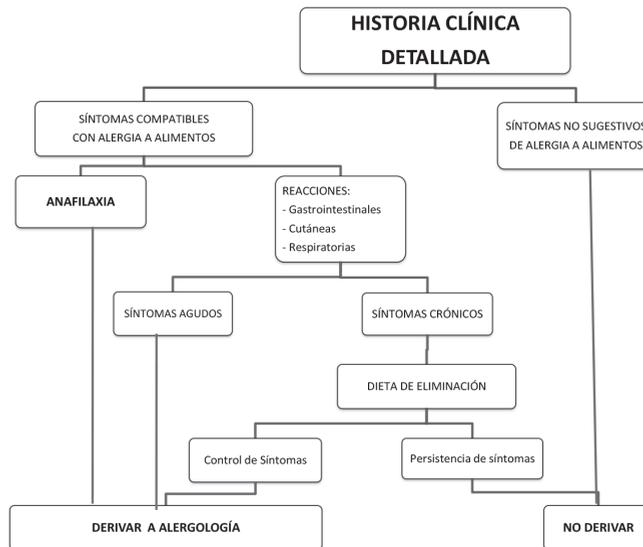


Figura 8. Protocolo de derivación a alergología de pacientes con alergia alimentaria. RECOMENDACIONES DE CONTINUIDAD ASISTECIAL EN PATOLOGIA ALERGOLOGICA. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía.

6.3. Manejo en la unidad de alergología

El diagnóstico de la alergia alimentaria se basa en:

- Historia clínica detallada que incluya síntomas, relación temporal con la ingesta del alimento, cantidad y presentación del alimento que desencadena los síntomas, tiempo transcurrido desde el último episodio, cofactores (ejercicio, fármacos...), medicación de rescate, asistencia médica.
- Test cutáneos mediante realización de pruebas Prick Test (test cutáneos con extracto comercial) y/o Prick Prick (test cutáneos con el alimento en

fresco), pruebas de gran rentabilidad diagnóstica, que deben estar basadas siempre en una historia clínica compatible.

- Determinación de IgE específica (RAST, CAP-RAST o ELISA) que debe considerarse una alternativa cuando existe riesgo de reacción adversa con los test cutáneos o no es posible su realización.
- Test de provocación controlada con alimentos, prueba clave para el diagnóstico definitivo de alergia alimentaria salvo en el caso de reacciones severas. Debe realizarse por personal entrenado, en lugares adecuados, con una metodología estricta y siempre valorando un adecuado balance entre el riesgo y el beneficio para el paciente. El protocolo doble ciego controlado con placebo (ni el médico ni el paciente conocen el contenido de la provocación) está considerado el “patrón oro” para el diagnóstico de la alergia alimentaria.

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

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

Dada las importantes dificultades y limitaciones que provoca la estricta evitación de los alérgenos alimentarios en el día a día, en los últimos años se están utilizando con buenos resultados, tratamientos activos para la alergia IgE mediada a determinados alimentos, como la inducción de tolerancia oral (ej. leche y huevo) o las vacunas (ej. melocotón).

7. Reacciones alérgicas a medicamentos

7.1. Manejo inicial en AP

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

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

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

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

7.2. Criterios de derivación

Se recomienda derivar a Alergología las reacciones a fármacos sugestivas de alergia o idiosincrasia (Figura 9).

No se recomienda derivar a la Sección de Alergia:

- Para descartar patología alérgica a medicamentos sin reacción previa.
- Para descartar patología alérgica a medicamentos en caso de antecedentes familiares con alergia a determinados fármacos.
- Si la clínica existente está producida por sobredosis, interacción con otros fármacos o está encuadrada dentro de los efectos adversos del fármaco.
- Reacciones a fármacos sin evidente utilidad.
- Cuando existan alternativas terapéuticas.

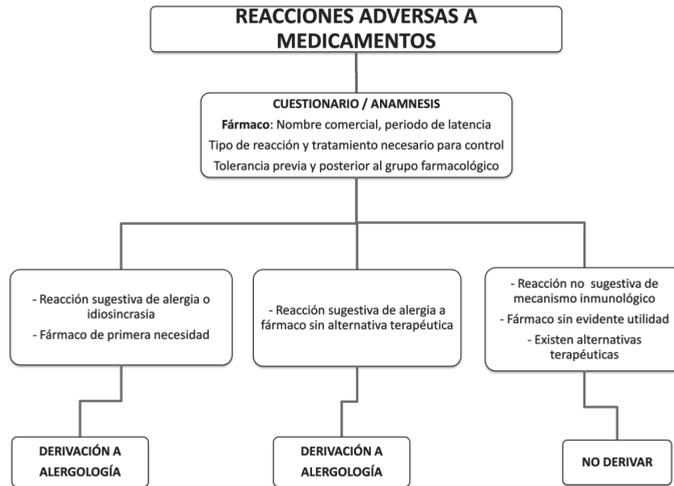


Figura 9. Protocolo de derivación a alergología de pacientes con Angioedema.
RECOMENDACIONES DE CONTINUIDAD ASISTECIAL EN PATOLOGÍA ALERGOLOGICA. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía.

7.3. Manejo en la unidad de alergología

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

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

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

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

Estas pruebas deberán realizarse siempre en un servicio de Alergología con personal médico y de enfermería experimentado. La duración del estudio suele ser de varias horas y el paciente debe estar bajo constante supervisión para recibir tratamiento inmediato en caso de que se produzca una reacción alérgica.

8. Dermatitis atópica

8.1. Manejo inicial en AP

Deberemos sospechar que un niño presenta una dermatitis atópica, ante una dermatitis pruriginosa de localización característica, persistente o recurrente de más de seis semanas de evolución. Las manifestaciones clínicas son la base del diagnóstico, ya que ni la histología ni ninguna otra prueba de laboratorio son específicas de la enfermedad. El diagnóstico puede verse dificultado si la dermatitis atópica debuta en la infancia o en el adulto con alguna de las formas atípicas. Los antecedentes familiares y personales de atopia pueden sernos de ayuda.

Los padres y/o familiares deben ser educados en la DA, de forma que comprendan que se trata de una enfermedad crónica inflamatoria que no tiene

tratamiento curativo, pero que va a mejorar con la edad y que su duración y las molestias que produce pueden reducirse considerablemente realizando el tratamiento y los cuidados de la piel adecuados.

Las bases para el tratamiento de la dermatitis atópica son: mejorar la barrera cutánea y evitar la sequedad, controlar el prurito, evitar la colonización microbiana e inhibir la respuesta inflamatoria, siendo los corticoides tópicos los fármacos de elección para el tratamiento de esta enfermedad.

8.2. Criterios de derivación

Se deben derivar a alergología solo a los pacientes que presenten además de la dermatitis clínica sugestiva de rinitis, asma o reacción a medicamentos y/o alimentos (Figura 10).

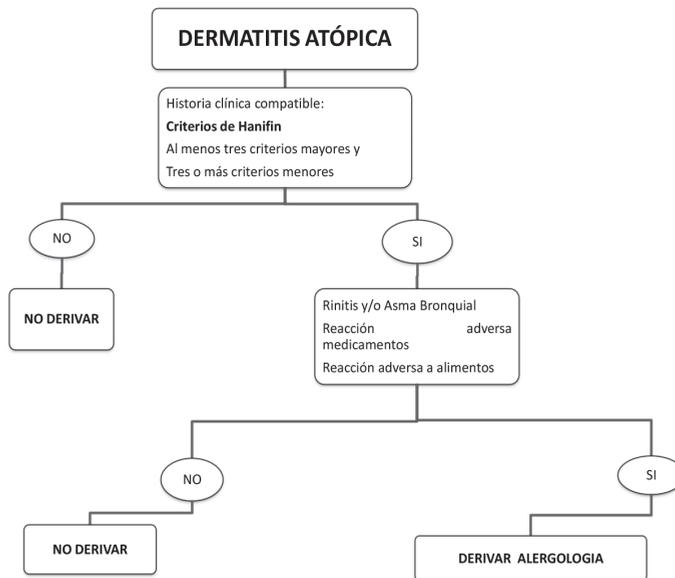


Figura 10. Protocolo de derivación a alergología en dermatitis atópica. RECOMENDACIONES DE CONTINUIDAD ASISTENCIAL EN PATOLOGÍA ALERGOLOGICA. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía.

8.3. Manejo en la unidad de alergología

El alergólogo realizará la anamnesis alergológica, las pruebas cutáneas, pruebas in vitro (IgE específica), pruebas de contacto o las pruebas de exposición controlada que estime necesarias para realizar un correcto diagnóstico de la dermatitis y de las enfermedades alérgicas asociadas.

En función de la respuesta al tratamiento iniciado por el médico de AP, el alergólogo valorará iniciar nuevas medidas terapéuticas, así mismo como los tratamientos específicos que pueda necesitar el paciente en función de los resultados del estudio alergológico practicado.

9. Reacciones alérgicas a picadura de insectos

9.1. Manejo inicial en AP

Los Himenópteros (avispa, abejas y hormigas), son la principal causa de reacciones de origen alérgico al veneno inoculado por la picadura de estos insectos. Los responsables de la mayoría de las reacciones alérgicas son los géneros *Apis mellifera* (abeja de la miel), *Polistes dominulus*, *P. Gallicus* (avispa papelera), *Vespa crabro* (avispon), *Vespula germanica*, *V. Vulgaris* (avispa vulgar).

Cualquier paciente que haya sufrido una reacción sistémica por picadura de himenópteros e independientemente de su derivación urgente o preferente a Alergología debería disponer de un equipo de emergencia que incluya adrenalina, corticoides sistémicos y antihistamínicos para su auto-administración en caso de nueva picadura.

9.2. Criterios de derivación

La Figura 11, muestra el protocolo de derivación de los pacientes con alergia a picadura de himenópteros.

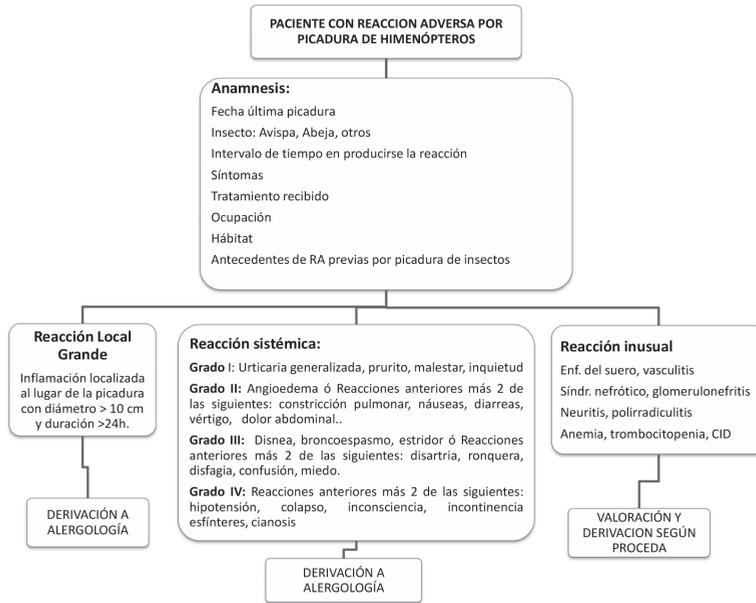


Figura 11. Protocolo de derivación a alergología de reacciones adversas por picadura de himenópteros. Modificado de RECOMENDACIONES DE CONTINUIDAD ASISTECIAL EN PATOLOGÍA ALERGOLOGICA. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía.

9.3. Manejo en la unidad de alergología

El diagnóstico de cualquier reacción alérgica por picadura de himenópteros se basa en la realización de una cuidadosa historia clínica (Fecha última picadura, tipo de insecto, intervalo de tiempo en producirse la reacción, síntomas, tratamiento recibido, ocupación, hábitat, antecedentes de RA previa por picadura de insectos) y la demostración de la existencia de un mecanismo inmunológico mediado por IgE mediante test cutáneos (prick e intradermorreacción) y/o determinación de IgE específica a los venenos implicados.

La efectividad de la inmunoterapia con veneno de himenópteros ha quedado ampliamente demostrada en la literatura con un efecto claramente preventivo de nuevas reacciones para la mayoría de pacientes que reciben este tratamiento. Una

historia clínica de reacciones sistémicas graves (síntomas respiratorios, y/o cardiovascular) y una prueba diagnóstica positiva (prueba cutánea y/o IgE sérica específica) constituye una indicación absoluta para cualquier grupo de edad.

10. Anafilaxia

10.1. Manejo inicial en AP

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

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

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

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

10.2. Criterios de derivación

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

10.3. Manejo en la unidad de alergología

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

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

11. Bibliografía recomendada

- 1) FLORIDO LÓPEZ, F. et al, «Recomendaciones de continuidad asistencial en patología alergológica», Sevilla, Servicio Andaluz de Salud, Consejería de Salud, Junta de Andalucía,
- 2) GARCIA POLO, C., et al. (2012), Proceso asistencial integrado, Sevilla, Consejería de salud.
- 3) GRUPO DE TRABAJO ALERGIAS / U. DE CALIDAD AREAS DE SALUD VALLADOLID ESTE Y OESTE. (2005), «Manejo compartido AP-AE de la patología alérgica más frecuente», Valladolid, Consejería de Sanidad, Junta de Castilla y León.
- 4) BOUSQUET, J., et al. (2008), «Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen», *Allergy* 63, pp. 8-160.
- 5) POWELL, R.J, et al. (2007), «BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angioedema», *Clinical and Experimental Allergy* 37, pp. 631-650
- 6) ZUBERBIER, T., et al (2009), «EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria», *Allergy* 64, pp.1427-1443.
- 7) LEONART, R et al. (2007) «Dermatitis atópica», en Peláez A, Dávila IJ (eds.), *Tratado de Alergología*, Tomo II, Madrid , Ergon, pp.1073-1100.

- 8) HERNÁNDEZ, M.S., et al. (2007), «Alergia a Alimentos», en Miranda A (coord.), Manual de Alergología, Cap. 20, Málaga, pp. 440-457.
- 9) JAMES, J., et al. (2010), «Alergias Alimentarias», en Gramer L.C. (director) Patterson, Enfermedades Alérgicas, Séptima edición, Cap. 18, pp. 327-346.
- 10) BOBADILLA P., PRADOS M. (2008), «Manual de Alergia a medicamentos para profesionales sanitarios de atención primaria. 1ª edición», Badajoz, Aprosúa 3 artes gráficas-Laboratorios Menarini.
- 11) MULLER, U., MOSBECH, H. (1993) «Position paper. Immunotherapy with Hymenoptera venoms», Allergy 48 (Suppl 14), pp. 37-46.
- 12) CARDONA V. «Guía de actuación en anafilaxia: GALAXIA».

SOBRE LOS AUTORES

Joaquín Quiralte Enríquez

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

Robledo Ávila Castellano

Licenciada en Medicina y Cirugía. Especialista en Alergología. Máster en Metodología de la Investigación en Ciencias de la salud por la Universidad de Huelva. Título de Experto propio en capacitación avanzada en el tratamiento del Asma Bronquial por la Escuela Internacional de Posgrado de la Universidad de Granada. Actualmente desempeña su actividad profesional como Alergóloga en el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla y como profesor de la Escuela Internacional de Posgrado de la Universidad de Granada. Sus líneas de investigación preferentes ciertos fenotipos específicos de asma relacionados con la intolerancia a AINE (la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina) y la esofagitis eosinofílica. Autora y coautora de varios capítulos de libros y artículos en revistas internacionales con factor impacto.

Marina Labella Álvarez

Licenciada en Medicina y Cirugía. Médico Interno Residente de Alergología (4º año) en el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla. Título de experto universitario en inmunoterapia en pacientes alérgicos por la Universidad de Sevilla en 2016. Es coautora de varios artículos en revistas internacionales con factor impacto.

José Fernando Florido López

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

M^a José Rojas Vílchez

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

Julián López Caballero

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

María Antonia Navarrete del Pino

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada (2001). Especialista en Alergología. Actualmente desempeña su actividad profesional como alergólogo en el Complejo Hospitalario de Jaén. Autora de varias publicaciones sobre alergia al látex, capítulos de libro y varias comunicaciones nacionales e internacionales.

Alfonso Miranda Páez

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

Luis Palacios Colom

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

Carmen Segura Sánchez

Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Médico Especialista en Alergología e Inmunología Clínica. Formación en el Hospital Dr. Peset de Valencia, en pruebas de Exploración Pulmonar Básica, Pruebas de Provocación con Metacolina y con Adenosina 5' monofosfato, determinación de Óxido Nítrico convencional y compartimentalizado y obtención de muestras de Condensado del Aire Exhalado, así como estudio de pH de las mismas. Miembro de la junta directiva de Alergosur. Máster en Metodología de la Investigación en Ciencias de la salud por la Universidad de Huelva. Autora de varios capítulos de libros y publicaciones en revistas nacionales. Experto propio en capacitación avanzada en el tratamiento del Asma Bronquial por la Universidad de Granada. Evaluadora Externa de la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía. Responsable del Área de Pruebas Funcionales de la Unidad de Gestión clínica de Alergología del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla.

Gerardo Pérez Chica

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

Celia Lacárcel Bautista

Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada. Especialista en Neumología. Facultativo Especialista de Área en Complejo Hospitalario de Jaén.

Experto universitario en Tabaquismo y EPOC. Autor de varios capítulos de libro y publicaciones en revistas prestigiosas de Biomedicina, así como numerosas comunicaciones nacionales en congresos de Neumología.

María López López

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

Manuel Alcántara Villar

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