

Orientación diagnóstica de alergia a través de la historia clínica. ¿Cuándo se debe sospechar etiología alérgica? Evolución de la enfermedad alérgica en la edad pediátrica

Marisa Ridaó Redondo⁽¹⁾, José Elviro Fernández Alonso⁽²⁾

⁽¹⁾Pediatra. EAP Sant Vicenç dels Horts-Torrelles de Llobregat. Barcelona

⁽²⁾Área de Alergia y Neumología Infantil. Complejo Asistencial Universitario de Palencia

Ridaó Redondo M, Fernández Alonso JE. Orientación diagnóstica de alergia a través de la historia clínica. ¿Cuándo se debe sospechar etiología alérgica? Evolución de la enfermedad alérgica en la edad pediátrica.

Protoc diagn ter pediatr. 2019;2:1-15



RESUMEN

En las enfermedades alérgicas, muy a menudo caracterizadas por su intermitencia, la historia clínica es fundamental. En muchas ocasiones, el pediatra visitará al niño en periodos intercríticos, en los que las manifestaciones de la enfermedad no se encontrarán presentes y, por tanto, es de especial valor conocer cómo dirigir bien la entrevista clínica y qué factores de riesgo buscar. La recogida precisa y exhaustiva de los síntomas es imprescindible para la orientación diagnóstica.

Por otro lado, conociendo la historia natural de la enfermedad, en función de la edad del niño, se puede ver la progresión en el tiempo de esta patología, la llamada marcha alérgica. En los últimos años se han puesto en marcha múltiples estudios que se revisan, para identificar qué intervenciones tempranas son efectivas y aplicables en niños con un alto riesgo de desarrollar enfermedad alérgica.

Palabras clave: historia clínica; marcha alérgica.

Diagnostic orientation of allergy through clinical history. When should allergic etiology be suspected? Evolution of allergic disease in the pediatric age

ABSTRACT

Because of its characteristic intermittence a good clinical history in allergic diseases is fundamental. Several times pediatrician will visit the child between crisis and the manifestations of the disease will not be present. So, it is of special value to know how to perform clinical interview and what risk factors look for. Accurate and exhaustive collection of symptoms is essential for the correct diagnostic.

It is also crucial to know the natural history of the disease according to the age of the child. When it is so, clinicians are able to see the progression over time, the so-called “allergic march”. In recent years, multiple studies have been launched trying to identify which are the early interventions that can be applicable and are effective to prevent allergic disease in high risk children.

Key words: clinical history; allergic march.

1. ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA DE ALERGIA A TRAVÉS DE LA HISTORIA CLÍNICA. ¿CUÁNDO SE DEBE SOSPECHAR ETIOLOGÍA ALÉRGICA?

La prevalencia de las enfermedades alérgicas en la población pediátrica no solo es muy importante, sino que tiende a aumentar de una forma rápida y universal. Si actualmente hablamos de afectación del 15 al 25% de los niños, organizaciones como la World Allergy Organization (WAO) prevén alcanzar cifras de entre el 40 y el 50% en la próxima década. Factores como el calentamiento global y el aumento de la contaminación afectarán a la polinización, a la presencia de hongos y de partículas en suspensión que agravarán todas estas patologías. Este aumento es especialmente importante en la población pediátrica, que es el grupo con mayor aumento de incidencia en los últimos años. El pediatra de Atención Primaria (PAP) es el primer escalón de la asistencia y, por tanto, es fundamental su conocimiento, implica-

ción en la detección, correcto diagnóstico y coordinación con el pediatra alergólogo en el manejo de estas patologías.

En las enfermedades alérgicas, muy a menudo caracterizadas por su intermitencia, la historia clínica es fundamental. En muchas ocasiones, el pediatra visitará al niño en periodos intercríticos, en los que las manifestaciones de la enfermedad no se encontrarán presentes o estarán muy minimizadas. Una característica de la mayoría de la patología alérgica es su cronicidad, si excluimos reacciones a fármacos o a algunos alimentos o venenos de himenópteros. En uno u otro caso, la recogida precisa y exhaustiva de los síntomas es imprescindible para la orientación diagnóstica.

Cuando hablamos de enfermedades alérgicas en la edad pediátrica incluimos la patología respiratoria: asma y rinoconjuntivitis, la alergia a

alimentos, a veneno de himenópteros, la urticaria y angioedema, la anafilaxia y las reacciones adversas a fármacos. Estas formas clínicas se producen independientemente de cuál sea el alérgeno responsable, cualquier neumoalérgeno, alimento, fármaco, veneno, etc., de forma aislada, asociada o con cofactores puede ser el agente etiológico. Cada vez más, consideraremos la patología alérgica como una enfermedad sistémica que, aunque de predominio en un órgano, tiene repercusiones y el mismo patrón inflamatorio en otras localizaciones. Por otro lado, conociendo la historia natural de la enfermedad, en función de la edad del niño, se puede ver la progresión en el tiempo de esta patología, la llamada marcha alérgica. Así, un mismo paciente puede presentar dermatitis atópica, alergia alimentaria y posteriormente clínica respiratoria con asma y rinoconjuntivitis.

En este capítulo abordaremos la historia clínica para el paciente alérgico desde una perspectiva global, ya que para cada una de las presentaciones clínicas se podrá revisar su capítulo correspondiente. La historia clínica consistirá en recoger de forma metódica, exhaustiva y dirigida toda la información que el paciente o su familia puedan aportar sobre sus manifestaciones clínicas. Con los datos que nos expliquen se orientará el diagnóstico, la posible etiología del proceso, la valoración de la gravedad, se descartarán comorbilidades y posteriormente se solicitarán los exámenes complementarios necesarios para confirmar el diagnóstico o para realizar el diagnóstico diferencial y se instaurará el tratamiento preciso.

2. DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Al recoger los datos de la historia clínica, se ha de pensar en cada síntoma y signo como un

síndrome, con mentalidad abierta, buscando los patrones típicos del asma, de la rinitis, de la dermatitis atópica o de la alergia alimentaria o a fármacos, sin perder nunca de vista el diagnóstico diferencial, que ha de ser más exhaustivo cuanto más atípica sea la clínica y menor la edad del niño (Tabla 1).

La **historia familiar** de alergia en uno o en ambos progenitores, especialmente la historia de asma, es relevante. Si un progenitor tiene alergia, un 20% de los descendientes tendrá alergia, si la padecen ambos padres, un tercio de sus hijos tendrán patología atópica. Padres e hijos comparten una misma herencia genética y, además, un mismo ambiente, por lo cual mecanismos epigenéticos influirán también en la expresión de la enfermedad alérgica. De todos modos, la historia familiar negativa no descarta la posibilidad de que exista alergia. La mitad de los niños alérgicos no tienen historia familiar.

Respecto a la **historia personal**, normalmente consultan por el síntoma más relevante, pero se deben buscar activamente otros signos y síntomas que pueden pasar inadvertidos. La piel seca o eccematosa, el dartros, el saludo alérgico que provoca un pliegue transversal nasal, el signo de Dennie Morgan, las muecas con la cara para aliviar el picor, son signos sugestivos que el paciente puede mostrar durante la visita. Cuando hay afectación de más de un órgano y se asocia asma con rinitis o conjuntivitis, o dermatitis atópica, y aún más si hay una alergia alimentaria, la posibilidad de que encontremos una etiología alérgica es muy importante. Algunas de las preguntas dirigidas que se deben hacer se recogen en la **Tabla 2**.

La relación inmediata entre la exposición a un alérgeno y la aparición de los síntomas es un dato muy específico de la patología mediada por

Tabla 1. Signos y síntomas frecuentes en las distintas manifestaciones alérgicas. Los menos frecuentes también pueden deberse a causa alérgica, pero deben hacer revalorar el diagnóstico diferencial o la búsqueda de comorbilidades¹

Clínica	Síntomas y signos típicos y frecuentes	Síntomas y signos no típicos e infrecuentes
Asma	Tos seca de predominio nocturno, sibilantes, dificultad respiratoria, tos o asma de esfuerzo, dolor torácico	Expectoración, roncus, acropaquias, falta de medro
Rinitis	Estornudos, rinorrea acuosa, prurito y obstrucción nasal perennes o intermitentes, epistaxis, otitis de repetición	Rinorrea purulenta, obstrucción o sintomatología unilateral
Conjuntivitis	Hiperemia, lagrimeo, edema, prurito ocular	Secreción purulenta, dolor, afectación de la agudeza visual, afectación unilateral
Dermatitis atópica	Eritema, descamación, distribución típica de cada edad, prurito, lesiones de rascado	Edema, vesículas, exudación, distribución atípica
Dermatitis de contacto	Eritema, descamación, prurito, afectación localizada	Edema, exudación, afectación generalizada
Urticaria, angioedema	Habones pruriginosos, edema en tejidos blandos, lesiones evanescentes, historia relacionada con alimentos	Exantema sin habones, lesiones fijas
Alergia digestiva	Vómitos, dolor de tipo cólico, deposiciones blandas	Falta de medro, deposiciones con sangre
Anafilaxia	Inicio agudo con afectación de la piel o mucosas y al menos uno de los siguientes: compromiso respiratorio o hipotensión o síncope, hipotonía, incontinencia, síntomas gastrointestinales persistentes	Síntomas atípicos como fiebre o dolor
En todos los cuadros	Aparición intermitente, con recuperación entre las agudizaciones	Síntomas continuos evidentes o menores entre agudizaciones

Tabla 2. Datos imprescindibles que hay que recoger en una historia clínica alergológica dirigida

Alergia respiratoria	Clínica en relación con desencadenantes (exposición a animales, humo de tabaco, contaminación), predominio estacional, frecuencia de uso de medicación inhalada y resultado, forma de inicio de las crisis con o sin cuadro catarral previo, presencia o no de fiebre, rinorrea clara o purulenta, estornudos en salva, picor nasal y “saludo alérgico”. Hiperemia conjuntival, picor ocular
Alergia alimentaria	Vía de entrada del alimento sospechoso (ingesta, contacto o inhalación), si era crudo, cocido, con o sin piel, tiempo entre el contacto y el inicio de los síntomas. Detallar si hubo compromiso de vía aérea, clínica cutánea o digestiva. Cómo se resolvió el cuadro, de forma espontánea o con medicación (oral o intramuscular), acudieron a Urgencias (localizar informe) y duración del cuadro
Dermatitis atópica	Frecuencia de los brotes, desencadenantes que los favorezcan, tipo de tratamientos utilizados en ellos y resultados, extensión de la afectación, calidad de vida
Urticaria, angioedema	Aguda o crónica (>6 semanas de evolución) ¿Contexto de anafilaxia? Buscar causa-efecto: virus, alimentos, fármacos, calor, frío, presión, ejercicio, picaduras de himenópteros, clínica de alguna enfermedad subyacente Tratamientos: fármacos, dosis, y tiempo, requirió visita a urgencias (¿localizar informe?)
Alergia a fármacos	Edad y motivo de la prescripción, nombre del fármaco, vía de administración y dosis, tiempo transcurrido entre la última dosis y la reacción. Descripción de la reacción e informe de Urgencias si lo hubiera Fármacos tolerados previa y posteriormente a la reacción. Reacciones similares sin relación a ingesta de fármacos

IgE, aunque tiene poco valor para descartar alergia si no se presenta. Esta relación es más fácil de establecer cuando se trata de alérgenos con un contacto intermitente o esporádico, con un patrón de estacionalidad y más difícil en alérgenos perennes. En el caso de los alérgenos alimentarios, podemos tener desde síntomas inmediatos, como en la anafilaxia por huevo, hasta clínica al cabo de unas horas como en las alergias por pescado no mediadas por IgE, o transcurridos unos días como en las dermatitis atópicas.

3. APROXIMACIÓN A LA ETIOLOGÍA

El pediatra debe conocer el entorno natural y los ecosistemas de su zona de trabajo para poder investigar los alérgenos que sean más prevalentes en ese entorno. En la **Tabla 3** resumimos algunos aspectos sugestivos de los diversos alérgenos que podemos investigar por historia clínica. A mayor edad del niño, más probable es la etiología alérgica de los síntomas (por ejemplo, pruebas positivas en el 90% de los estudios de asma en los mayores de 10 años), pero ninguna edad supone una limitación para realizar un estudio si la historia clínica así lo sugiere.

En los cuadros con afectación respiratoria, sobre todo en lactantes y preescolares, la clínica insidiosa, muchas veces febril, la asistencia a guardería, la exposición a tabaco u otros contaminantes ambientales, en ausencia de antecedentes familiares y personales de dermatitis atópica, alergias alimentarias y rinitis, han de hacer pensar en infecciones respiratorias, normalmente víricas, de repetición. Las infecciones respiratorias virales son uno de los desencadenantes más frecuentes de crisis asmáticas a cualquier edad. Los virus inducen sibilantes

de repetición, pero también producen exacerbaciones en niños alérgicos con inflamación subyacente.

Se deben investigar la estacionalidad y la relación con los datos climáticos, la cronología de los síntomas y su relación con la exposición a alérgenos en el domicilio, en la escuela, en el lugar de las actividades extraescolares sean al aire libre o en recintos cerrados, el contacto con alérgenos ocupacionales debidos a trabajo de los padres en el domicilio o a contacto con su ropa de trabajo. En clínica digestiva o cutánea además hay que investigar el contacto con alimentos, látex, fármacos y los cofactores como la suma de la ingesta de un determinado alimento previa al ejercicio¹.

4. PRONÓSTICO Y PROPUESTA DE TRATAMIENTO

Para cada una de las patologías alérgicas, en cada capítulo específico se realizará una revisión exhaustiva del diagnóstico y el tratamiento. Una vez realizada la historia clínica y solicitados los exámenes complementarios que se precisen para cada diagnóstico, se valorará la derivación al Servicio de Alergia Pediátrica de referencia, normalmente según protocolos consensuados entre los distintos niveles de atención al niño. En general deberían derivarse todas las sospechas de alergia alimentaria, a fármacos y a himenópteros, y toda la patología respiratoria (asma y rinoconjuntivitis) que no tenga un buen control con las medidas propuestas desde la PAP, o que, aun controlando bien, pensemos que pueda beneficiarse de tratamientos específicos como la inmunoterapia. Conjuntamente deberíamos ofrecer al paciente y a su familia una visión global de su enfermedad, de las perspectivas

Tabla 3. Aproximación al diagnóstico etiológico por la historia clínica

Sugiere alergia a ácaros	<p>Domicilio en zona templada, a nivel del mar o por debajo de 1000 metros de altitud. Casa húmeda, con animales de pelo, moquetas, alfombras, peluches</p> <p>Crisis al entrar en casas cerradas o desvanes, teatros, hoteles, cines o al estar presentes en la limpieza de casa, libros</p> <p>Sintomatología de predominio nocturno o matutino, variable durante todo el año, discreta mejoría en verano, mejoran con cambio de hábitat a zonas más secas o a mayor altitud</p> <p>Asocian rinitis perenne, poca conjuntivitis</p>
Sugiere alergia a epitelios	<p>Clínica en contacto con animales de compañía o con personas que los posean, hípicas, granjas, establos, circos, ferias</p> <p>Síntomas de intensidad variable, todo el año, con poca mejoría en verano</p> <p>Asocia rinoconjuntivitis alérgica perenne, que puede agudizarse al entrar en contacto con el animal, con estornudos, picor ocular y exacerbación asmática</p> <p>Mejora con el cambio de hábitat o al restringir/evitar el contacto con el animal (puede tardar semanas)</p>
Sugiere alergia a cucarachas	<p>Casa antigua, sótanos, almacenes, lugares con comida. Ambiente socioeconómico bajo, higiene pobre, se han visto cucarachas</p> <p>Síntomas variables todo el año, poca mejora en verano. Mejora con el cambio de vivienda o con medidas de exterminio de cucarachas</p> <p>No existe predominio nocturno, poca rinoconjuntivitis</p>
Sugiere alergia a hongos	<p>Vivienda en zona húmeda, a nivel del mar o por debajo de 1000 metros de altitud. Entorno con lagos, ríos, torrentes, bosques frondosos, establos, restos vegetales</p> <p>Vivienda con humedades, poco ventilada, garajes, piscinas cubiertas</p> <p>Mejora con el cambio de hábitat a zona seca o mayor altura</p> <p>Clínica durante todo el año, incluido el verano, persistente y a menudo grave. Días de humedad y viento. Poca rinoconjuntivitis</p>
Sugiere alergia a pólenes	<p>Clínica estacional, en especial los días de sol y viento, menos los lluviosos. Disminuye de noche</p> <p>Rinitis y especialmente conjuntivitis alérgica</p> <p>Relación con salidas al exterior, al campo, excursiones, viajes en bicicleta o en automóvil con ventanillas bajadas</p>
Sugiere alergia alimentaria	Clínica tras la ingesta o tras la ingesta seguida de ejercicio
Sugiere alergia a fármacos	Síntomas tras la administración del fármaco
Sugiere alergia al látex	<p>Síntomas tras el contacto con globos o guantes</p> <p>Centros sanitarios: hospitales, dentistas, consultas, antecedentes de cirugía</p>
Sugiere alergia a contactantes	Dermatitis tras contacto con una sustancia concreta, zonas descubiertas, localizada
Sugiere materiales profesionales	Contacto con ropa de trabajo de familiares, amigos, asistencia a lugares de trabajo, padres que trabajen en el domicilio

de tratamiento para cada caso en función de la etiología y de la gravedad de los síntomas. La educación del paciente y su entorno debe comenzar en estas primeras visitas, la información debe proporcionarse de forma comprensible para cada familia, progresivamente y escuchando sus necesidades y preferencias. El equipo pediátrico debe comunicar, instruir, dialogar sobre el cumplimiento y valorar los logros para poder llegar a una buena adhesión a los tratamientos, que serán largos (fármacos de mantenimiento, inmunoterapia) y, en ocasiones, además, complejos (técnicas de inhalación correctamente realizadas, inducción de tolerancia oral, tratamientos con fármacos biológicos, etc.). De estos primeros contactos dependerá en muchas ocasiones el éxito en la mejora del paciente.

5. VISITAS SUCESIVAS DE SEGUIMIENTO Y REEVALUACIÓN

El seguimiento del paciente alérgico debe ser coordinado entre los distintos niveles asistenciales. Dada la prevalencia de la patología alérgica, es imperativo que existan protocolos comunes y comunicación fácil entre la Atención Primaria y el especialista que siempre redundarán en el beneficio del paciente. La frecuencia de las visitas en Atención Especializada podrá ser más espaciada si el niño tiene un buen control de su patología. El equipo de Atención Primaria tendrá un papel primordial en la educación sanitaria. En cada una de estas visitas se deberá revisar la clínica acaecida en el intervalo de tiempo transcurrido, el uso de fármacos, tanto de rescate como de mantenimiento, la calidad de vida del paciente y de la familia (visitas a Urgencias o al pediatra de Atención Primaria, ingresos, absentismo escolar o limitación de actividades). Si la evolución es buena, es decir,

hay un buen control, se valorará de acuerdo con los protocolos establecidos con la Atención Especializada el manejo de los tratamientos de base. Si la evolución del paciente no es favorable y no hay un buen control de la enfermedad alérgica, hay que pensar en comorbilidades o nuevas sensibilizaciones. Por último, hay que revisar la educación sanitaria, la presencia de desencadenantes, la adhesión al tratamiento y comprobar en vivo cómo se utiliza este. Solo en último lugar y una vez confirmado el diagnóstico y tratamiento correctos, incrementaremos la medicación hasta obtener una respuesta positiva. La frecuencia de las visitas variará en función de la gravedad de la enfermedad y el control favorable de esta. El objetivo del equipo pediátrico, tanto de Atención Primaria como el especialista, será plantear tratamientos etiológicos siempre que sea posible (inmunoterapia específica en patología respiratoria, inducción de tolerancia oral a alimentos o fármacos) y, por otro lado, empoderar al niño y a su familia para que conozca sus alérgenos desencadenantes y sepa qué fármacos y cuándo debe utilizarlos (conocimiento de inhaladores, evitación de desencadenantes, utilización de autoinyectores de adrenalina, etc.) para tener una vida normal.

6. EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD ALÉRGICA EN LA EDAD PEDIÁTRICA

El término “atopia”, acuñado en 1923 por el alergólogo norteamericano A. F. Coka, hace referencia a la capacidad de formar anticuerpos de la clase IgE como respuesta a pequeñas cantidades de proteínas (pólenes, ácaros, alimentos). Su presencia se asocia con un riesgo aumentado de padecer una o más de las enfermedades alérgicas mediadas por IgE (atópicas), como alergia alimentaria (AA), dermatitis (DA), asma y rinoconjuntivitis alérgica (RA). No sigue un patrón

de herencia simple, sino que la interacción de múltiples genes con factores ambientales condiciona una penetrancia incompleta.

Es conocido que la prevalencia de las enfermedades atópicas ha sufrido un notable aumento a lo largo de las últimas décadas, como han dejado patente estudios recientes. La DA afecta al 20% de los niños (hasta en un 95% en menores de 5 años). Episodios de sibilancias aparecen en el 30% de pacientes en edad pediátrica, mientras que el asma persistente afecta al 10% de los niños y al 5% de los adultos¹, observándose grandes variaciones geográficas. En cuanto a la RA, afecta hasta al 20% de los individuos de los países occidentales².

El padecimiento de alguna de estas enfermedades favorece el posterior desarrollo de otras. De este modo, un niño con una DA moderada-grave tiene un riesgo de un 50% de presentar asma y de hasta un 75% de progresar a RA. Alrededor del 40% de los niños con asma tienen el antecedente de una DA³ y aquellos afectados de un asma atópica presentan RA hasta en el 80% de los casos, cifra que disminuye al 30% si el asma es de naturaleza no atópica. La rinitis es considerada factor de riesgo para el desarrollo de asma, la evolución de RA hacia asma se cifra en torno al 40-60% de los casos, aumentando la probabilidad si existen antecedentes familiares de atopia.

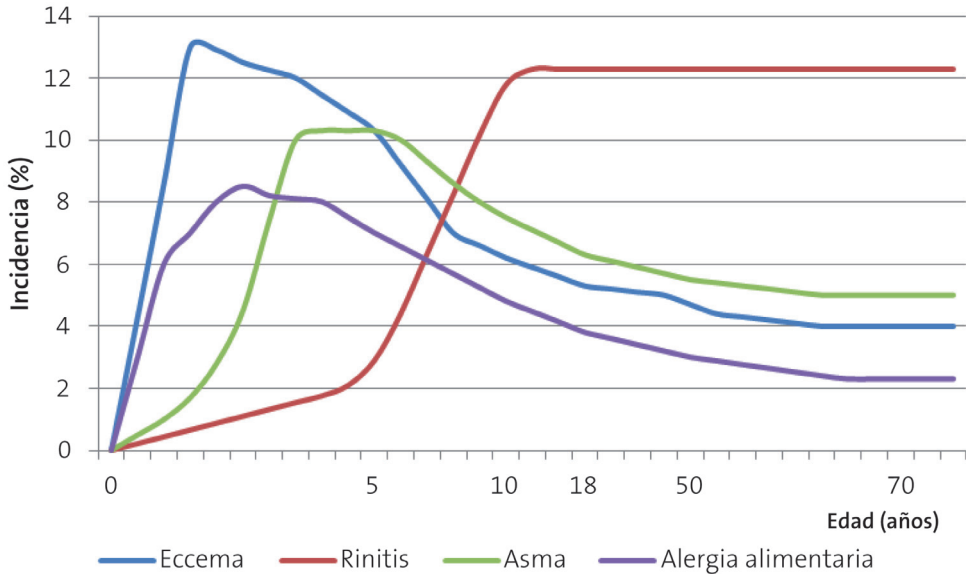
Esta interrelación de las denominadas enfermedades atópicas y su sucesión cronológica ha cristalizado en la hipótesis de la **marcha alérgica/atópica**, que describe su historia natural. En Pediatría se caracteriza por el carácter progresivo de las manifestaciones clínicas, comenzando con la presencia de DA y AA IgE mediada en la infancia temprana y la posterior aparición de asma y RA en la edad escolar y la adolescencia^{4,5} (**Figura 1**).

La **dermatitis atópica** es considerada la puerta de entrada en la marcha alérgica. Su diagnóstico se produce sobre todo en los primeros 6 meses de vida, antes, por lo tanto, de la irrupción del resto de enfermedades mencionadas. En su fisiopatología juega un papel central la disfunción de la barrera epitelial como resultado de los defectos en la filagrina, proteína estructural fundamental para el mantenimiento de la integridad de la barrera cutánea.

Por otro lado, la presencia y gravedad de la DA incrementa el riesgo de desarrollar una **alergia alimentaria**, hasta 6 veces más frente a los controles sanos⁶. Esta patología es detectada en los primeros meses de vida y alcanza su máxima prevalencia en el primer año y el hecho de que la sensibilización preceda a la ingestión en muchos de los casos sugiere que aquella se produce a través de una piel inflamada y no en el tracto gastrointestinal. Así, se han encontrado correlaciones positivas entre el uso de productos emolientes conteniendo alérgenos alimentarios (cereales, frutos secos) y el posterior desarrollo de AA⁷.

Como se ha mencionado anteriormente, la presencia de DA favorece el desarrollo de **asma y RA**. El grado de afectación de la DA se correlaciona positivamente con la alergia respiratoria, así a mayor gravedad, más probabilidad de desarrollar asma. En cualquier caso, no todos los pacientes con DA terminan por desarrollar asma; en un reciente estudio retrospectivo en el que se analizaron los datos de dos cohortes establecidas al nacimiento, se encontró que de aquellos con sintomatología, solo un 7% seguían el clásico patrón de marcha atópica y, por el contrario, hasta un 30% presentaba DA exclusivamente, un 12% sibilancias sin DA y un 19% rinitis sin DA⁸. En otro, en el que se analizaron los datos

Figura 1. Marcha alérgica



Modificado de Czarnowicki T, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Jun;139(6):1723-1734.

de más de 2000 niños, se concluyó que la DA sin sensibilización alérgica asociada no supone un incremento de riesgo para el desarrollo de asma, en cambio, cuando se suman ambas, se observa un notable aumento del riesgo relativo tanto para el asma como para la alergia alimentaria⁹.

La AA supone, *per se*, un factor de riesgo en el desarrollo de asma y RA, duplicando la posibilidad de desarrollar estas patologías⁵. Existe además un efecto aditivo, de manera que aquellos pacientes afectados de múltiples alergias tienen un mayor riesgo de presentar futuras alergias respiratorias frente a los que solo presentan alergia a un alimento.

Por último, queda bien establecida la asociación entre asma y RA, hasta tres cuartas partes

de los afectados de asma refieren síntomas de rinitis. LA RA se correlaciona con la gravedad del asma y su adecuado tratamiento mejora el manejo de esta.

7. MECANISMOS INMUNOLÓGICOS

El inicio del fenotipo atópico tiene lugar durante los primeros años de vida, si bien las alteraciones en el sistema inmunológico que conducirán a la expresión de la sintomatología alérgica comienzan en la vida fetal.

Durante el embarazo se produce una variación en la inmunidad materna que anula el reconocimiento de células placentarias como extrañas, permitiendo el avance de la gestación.

Existe una desviación en la diferenciación de los Linfocitos T cooperadores hacia el patrón TH2, con la consiguiente producción de citoquinas (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) que favorecen la producción de inmunoglobulina E (IgE) y la diferenciación final del eosinófilo, al tiempo que está inhibida la respuesta TH1, productora de IL-2 e interferón gamma (INF γ), encargados de frenar la producción de IgE.

A lo largo de la gestación existe paso de antígenos de la circulación materna a la fetal por vía transplacentaria y a través del líquido amniótico. Las propias estructuras placentarias son responsables de la producción de citoquinas proinflamatorias (IL-4, IL-10, IL-13). En concreto la IL-13, responsable, al igual que la IL-4, del desvío de la respuesta inmune hacia TH2, comienza a producirse hacia la 16.^a semana del embarazo, momento en el que se ha detectado por primera vez la presencia de antígenos maternos en el líquido amniótico.

La **sensibilización alérgica** demostrada mediante pruebas cutáneas o determinación de IgE específica en suero se produce de forma precoz durante los primeros años de vida y resulta de la interacción de una carga genética heredada que predispone a la formación de anticuerpos de la clase IgE más el contacto con alérgenos alimentarios o ambientales. En el niño de riesgo existe un desbalance TH1/TH2, a favor del segundo como resultado de la menor producción de INF γ y la mayor cantidad de IL4, lo que ocasiona que, ante contactos precoces repetidos con alérgenos, se ponga en marcha la vía TH2, con la consiguiente formación de anticuerpos IgE.

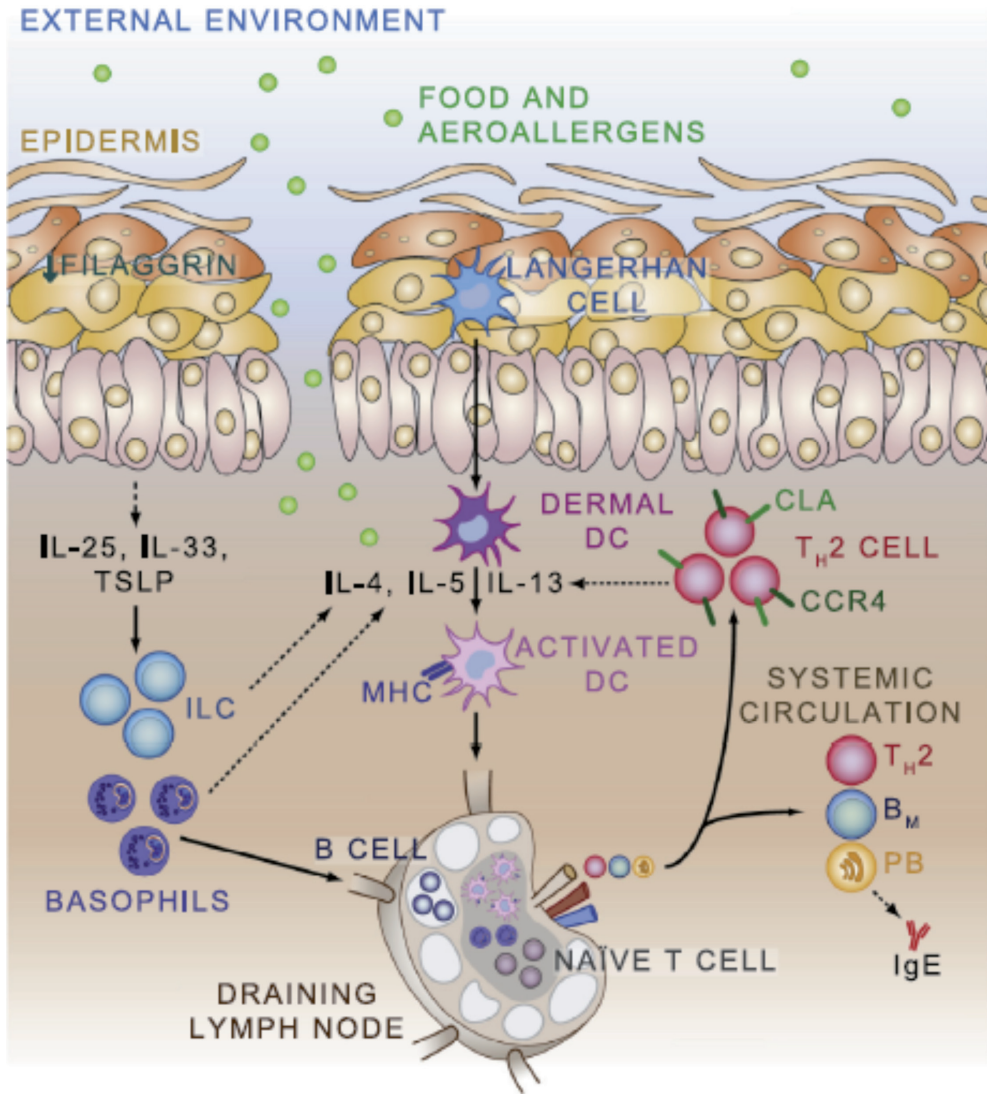
La microflora intestinal desempeña un papel primordial en la respuesta inmunológica del

recién nacido como fuente fundamental de estimulación antigénica. La colonización del tracto digestivo se produce durante los 3 primeros meses de vida¹⁰; si esta es insuficiente, por tratamiento antibióticos precoces o por alimentación, existe una mayor predisposición a presentar enfermedades alérgicas¹¹. El contacto con agentes infecciosos durante las primeras fases de la vida tendría la capacidad de madurar las células presentadoras de antígenos productoras de citoquinas como la IL-12, que estimula la respuesta TH1.

El inicio de la marcha atópica tendría lugar con el paso de alérgenos (ambientales/alimentarios) a través de una barrera cutánea dañada^{12,13}. Las mutaciones que acarrear pérdida de función en determinadas proteínas estructurales del estrato córneo (flagrina, corneodesmosina) son cruciales en la fisiopatología de la DA, pero, por sí solas, no explican el incremento en el riesgo de sensibilización alérgica¹⁴. Existen factores genéticos imprescindibles para ocasionar la inflamación alérgica cutánea y el inicio de la marcha atópica, como polimorfismos en los genes que codifican la linfopoyetina estromal tímica (TSLP) y su receptor¹⁵, o en aquellos que participan en la síntesis de la IL33 y su receptor¹⁶.

La piel está dividida en dos compartimentos inmunes, por un lado, la epidermis que contiene fundamentalmente células de Langerhans y linfocitos T citotóxicos (CD8+) y la dermis, con presencia de macrófagos, células dendríticas (DC), mastocitos y células linfoides innatas. Una vez el antígeno ha penetrado en la piel inflamada (**Figura 2**) se activan receptores de reconocimiento de patrones tipo Toll (TLR), capaces de reconocer patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) y patrones moleculares asociados

Figura 2. Sensibilización alérgica¹²



a peligros (DAMP), y se estimula la producción de citoquinas proalérgicas (IL-25, IL-33 y TSLP)¹⁷. Estas reclutan y activan células linfoides innatas (tipo 2) y basófilos, productoras de citoquinas (IL-4, IL-5, IL-13) que promueven la activación de las DC, presentadoras de antígenos¹⁸, las cuales

expresan en su superficie receptores de alta afinidad para la IgE (FcεR1) y receptor para la TSLP¹⁹ (aumenta la diferenciación TH2 al inducir la expresión de OX40L en las DC inmaduras). Una vez activadas, en su migración hacia los nódulos linfáticos, experimentan cambios funcionales

que se caracterizan por una mayor expresión de moléculas de la clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). En los ganglios interaccionan con las células T y B *naive*, dando lugar a la respuesta alérgeno-específica²⁰. A partir de aquí, las células TH2 alérgeno-específicas pueden volver a la piel, o bien pueden ingresar en la circulación sistémica propiciando la aparición de diversos trastornos atópicos. Por su parte, los linfocitos B maduros dan lugar, por un lado, a células B memoria que recirculan en sangre y linfa y, por otro, a células plasmáticas productoras de anticuerpos IgE específicos.

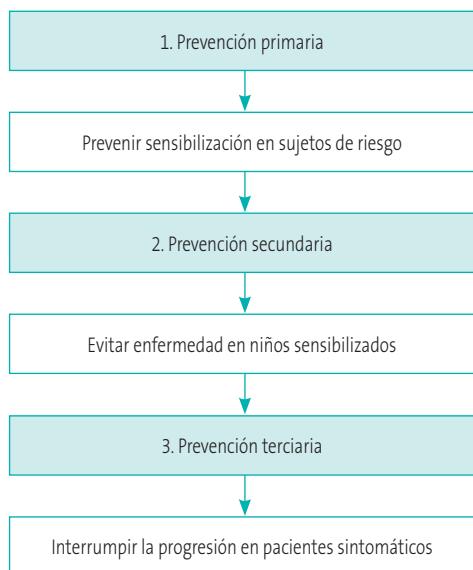
8. MEDIDAS PREVENTIVAS EN PATOLOGÍA ALÉRGICA

Las estrategias de prevención se pueden establecer a tres niveles (**Figura 3**). La **prevención primaria** actuaría durante el embarazo, periodo neonatal y primeros meses de vida y tendría como objetivo impedir la sensibilización alérgica en sujetos de alto riesgo. La **prevención secundaria** buscaría evitar la aparición de la enfermedad alérgica en niños ya sensibilizados mediante el control de los factores de riesgo y, por último, la **prevención terciaria** incidiría sobre pacientes sintomáticos con el fin de interrumpir la progresión de la marcha atópica y la aparición de manifestaciones tardías de la enfermedad.²¹⁻²⁵. En este capítulo nos centraremos básicamente en los consejos que puedan ser útiles en prevención secundaria y terciaria, una vez el paciente ha consultado y estamos elaborando su historia clínica y seguimiento.

8.1. Prevención secundaria

En esta fase, en la que el paciente ya está sensibilizado, se debe actuar mediante la realización

Figura 3. Objetivos de los niveles de prevención en patología alérgica



de un diagnóstico precoz y correcto (anamnesis, exploración física, pruebas cutáneas, pruebas *in vitro*, estudios funcionales) que permita descubrir los alérgenos implicados y facilite su evitación. En este sentido, es importante la puesta en marcha de programas educativos que den a conocer cuáles son los factores desencadenantes de la sintomatología y las medidas preventivas que hay que aplicar²⁶⁻³⁰.

En sujetos sensibilizados a un determinado alimento, antes de su primera ingesta, se aconseja realizar prueba de tolerancia oral en régimen hospitalario en prevención de posibles reacciones adversas.

Los cursos prolongados de antihistamínicos en niños diagnosticados de DA y sensibilizados a aeroalérgenos (ácaros, pólenes) no retrasan la aparición de asma.

8.2. Prevención terciaria

A este nivel, en el individuo afecto, se deben adoptar las estrategias terapéuticas que impidan la aparición de la sintomatología inherente a cada enfermedad atópica. Medidas ambientales (evitación de alérgenos, contaminantes atmosféricos, tabaquismo), educación del paciente asmático (identificación de las exacerbaciones, manejo de medicaciones y dispositivos de aplicación), tratamiento farmacológico de la RA y el asma (tanto de las crisis como terapia de mantenimiento en función del tipo de asma y de su grado de control), dietas de exclusión o inducción de tolerancia oral en niños con alergias alimentarias, medidas higiénicas y tratamiento antiinflamatorio en la DA, etc.^{31,32}.

La inmunoterapia constituye el único tratamiento etiológico de este tipo de patologías, capaz de cambiar el curso natural de la enfermedad induciendo cambios inmunológicos. Está demostrada su eficacia en la prevención del desarrollo de asma en niños diagnosticados de RA al tiempo que disminuye la incidencia de nuevas sensibilizaciones³³.

BIBLIOGRAFÍA

- Mazón A, Uixera S, Nieto A. Historia clínica en alergia infantil. *Prot diagn ter pediatr*. 2013;1:21-33.
- Eriksson J, Ekerljung L, Rönmark E, Dahlén B, Ahlstedt S, Dahlén SE, *et al*. Update of prevalence of self-reported allergic rhinitis and chronic nasal symptoms among adults in Sweden. *Clin Respir J*. 2012;6(3):159-68.
- Lowe AJ, Carlin JB, Bennett CM, Hosking CS, Abramson MJ, Hill DJ, Dharmage SC. Do boys do the atopic march while girls dawdle? *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(5):1190-5.
- Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105:99-106.
- Hill DA, Grundmeier RW, Ram G, Spergel JM. The epidemiologic characteristics of healthcare provider-diagnosed eczema, asthma, allergic rhinitis, and food allergy in children: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2016;16:133.
- Tsakok T, Marrs T, Mohsin M, *et al*. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:1071-8.
- Fukutomi Y, Taniguchi M, Nakamura H, Akiyama K. Epidemiological link between wheat allergy and exposure to hydrolyzed wheat protein in facial soap. *Allergy*. 2014;69:1405-11.
- Belgrave DC, Granell R, Simpson A, Guiver J, Bishop C, Buchan I, *et al*. Developmental profiles of eczema, wheeze, and rhinitis: two population-based birth cohort studies. *PLoS Med*. 2014;11:e1001748.
- Tran MM, Lefebvre DL, Dharma C, Dai D, Lou WYW, Subbarao P, *et al*. Predicting the atopic march: results from the Canadian Healthy Infant Longitudinal Development Study. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Feb;141(2):601-607.e8.
- Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, Stombaugh J, Knight R, *et al*. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(suppl 1):4578-85.
- Liu AH. Revisiting the hygiene hypothesis for allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Oct;136(4):860-5.
- Hill D, Spergel J. The atopic march: critical evidence and clinical relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120:131-7.

13. Czarnowicki T, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(6): 1723-34.
14. Thyssen JP, Tang L, Husemoen LL, Stender S, Szecsi PB, Menné T, *et al.* Filaggrin gene mutations are not associated with food and aeroallergen sensitization without concomitant atopic dermatitis in adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:1375-1378.e1.
15. Margolis DJ, Kim B, Apter AJ, Gupta J, Hoffstad O, Papadopoulou M, *et al.* Thymic stromal lymphopoietin variation, filaggrin loss of function, and the persistence of atopic dermatitis. *JAMA Dermatol.* 2014;150:254-259.
16. Savenije OE, Mahachie John JM, Granell R, Kerkhof M, Dijk FN, de Jongste JC, *et al.* Association of IL33-IL-1 receptor-like 1 (IL1RL1) pathway polymorphisms with wheezing phenotypes and asthma. in childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:170-7.
17. Salimi M, Barlow JL, Saunders SP, Xue L, Gutowska-Owsiak D, Wang X, *et al.* A role for IL-25 and IL-33-driven type-2 innate lymphoid cells in atopic dermatitis. *J Exp Med.* 2013;210:2939-50.
18. Kashem SW, Haniffa M, Kaplan DH. Antigen-presenting cells in the skin. *Annu Rev Immunol.* 2017;35:469-99.
19. Cianferoni A, Spergel J. The importance of TSLP in allergic disease and its role as a potential therapeutic target. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;10:1463-74.
20. TaitWojno ED, Artis D. Emerging concepts and future challenges in innate lymphoid cell biology. *J Exp Med.* 2016;213:2229-48.
21. De Silva D, Geromi M, Halken S, Host A, Panesar SS, Muraro A, *et al.* Primary prevention of food allergy in children and adults: systematic review. *Allergy.* 2014;69:581-9.
22. Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, Yamamoto-Hanada K, Narita M, Kondo M, *et al.* Two-step egg introduction for preventing egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT study): a double-blind, placebo-controlled, parallel-group randomised clinical trial. *Lancet.* 2017;389: 276-86.
23. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, *et al.* Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med.* 2015;372:803-13.
24. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-García C, Ahn K, Al-Hammadi S, Agarwal A, *et al.* World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J.* 2015;8(1):4.
25. Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, *et al.* World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46:468-81.
26. Osborn DA, Sinn JK. Prebiotics in infants for prevention of allergy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;3:CD006474.
27. Van der Aa LB, van Aalderen WM, Heymans HS, Henk Sillevius Smitt J, Nauta AJ, *et al.* Synbiotics prevent asthma-like symptoms in infants with atopic dermatitis. *Allergy.* 2011;66(2):170-7.
28. Deng Q, Lu C, Ou C, Chen L, Yuan H. Preconceptional, prenatal and postnatal exposure to outdoor and indoor environmental factors on allergic diseases/symptoms in preschool children. *Chemosphere.* 2016;152:459-67.

29. Thacher JD, Gruzieva O, Pershagen G, Neuman Å, van Hage M, Wickman M, *et al.* Parental smoking and development of allergic sensitization from birth to adolescence. *Allergy*. 2016;71(2):239-48.
30. Silvestri M, Franchi S, Pistorio A, Petecchia L, Rusconi F. Smoke exposure, wheezing, and asthma development: a systematic review and meta-analysis in unselected birth cohorts. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50:353-62.
31. Ahmadizar F, Vijverberg SJH, Arets HGM, de Boer A, Lang JE, Garssen J, *et al.* Early-life antibiotic exposure increases the risk of developing allergic symptoms later in life: a meta-analysis. *Allergy*. 2018;73(5):971-86.
32. Lowe AJ, Su JC, Allen KJ, Abramson MJ, Cranswick N, Robertson CF, *et al.* A randomized trial of a barrier lipid replacement strategy for the prevention of atopic dermatitis and allergic sensitization: the PEBBLES pilot study. *Br J Dermatol*. 2018 Jan;178(1):e19-e21.
33. Zolkipli Z, Roberts G, Cornelius V, Clayton B, Pearson S, Michaelis L, *et al.* Randomized controlled trial of primary prevention of atopy using house dust mite allergen oral immunotherapy in early childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(6):1541-7.