

Con acceso a

ExpertConsult.com

booksmedicos.org

Robyn E. O'Hehir
Stephen T. Holgate
Aziz Sheikh

MIDDLETON ALERGOLOGÍA ESENCIAL

ELSEVIER

MIDDLETON
ALERGOLOGÍA ESENCIAL

booksmedicos.org

MIDDLETON

ALERGOLOGÍA ESENCIAL

**Robyn E. O’Hehir, BSc, MBBS(Hons), FRACP,
PhD, FRCP, FRCPath, FAHMS, FThorSoc**

Professor and Director, Department of Allergy, Immunology, and Respiratory Medicine,
Alfred Hospital and Monash University Deputy Head,
Central Clinical School, Monash University Deputy Director Research,
Alfred Health, Melbourne, Vic, Australia

**Stephen T. Holgate, CBE, BSc, MBBS, MD,
DSc, FRCP, FRCPath, FAAAAI, FERS,
FMedSci, MEA MRC**

Clinical Professor of Immunopharmacology and Honorary Consultant Physician,
Clinical and Experimental Sciences Faculty of Medicine Southampton University
and Hospital Trust, Southampton, United Kingdom

**Aziz Sheikh, OBE, BSc, MBBS, MD, MSc, FRCGP,
FRCP, FRCPE, FRSE, FFPH,
FMedSci, FACMI**

Professor of Primary Care Research & Development
Director, Asthma UK Centre for Applied Research Co-Director,
Centre of Medical Informatics, Usher Institute of Population Health Sciences and Informatics,
The University of Edinburgh, Edinburgh, United Kingdom Honorary Consultant in Paediatric Allergy,
NHS, Lothian, Scotland, United Kingdom

ELSEVIER

Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1.º, 08029, Barcelona, España

Middleton's Allergy Essentials
Copyright © 2017 Elsevier, Inc. All rights reserved.
ISBN: 978-0-323-37579-5

This translation of *Middleton's Allergy Essentials* by Robyn E. O'Hehir, Stephen T. Holgate and Aziz Sheikh was undertaken by Elsevier España and is published by arrangement with Elsevier Inc.

Esta traducción de *Middleton's Allergy Essentials* de Robyn E. O'Hehir, Stephen T. Holgate y Aziz Sheikh ha sido llevada a cabo por Elsevier España y se publica con el permiso de Elsevier Inc.

Middleton. Alergología esencial de Robyn E. O'Hehir, Stephen T. Holgate y Aziz Sheikh
Copyright © 2017 Elsevier España.

ISBN: 978-84-9113-108-3
eISBN: 978-84-9113-109-0

Fotocopiar es un delito. (Art. 270 C.P.)

Para que existan libros es necesario el trabajo de un importante colectivo (autores, traductores, dibujantes, correctores, impresores, editores...). El principal beneficiario de ese esfuerzo es el lector que aprovecha su contenido.

Quien fotocopia un libro, en las circunstancias previstas por la ley, delinque y contribuye a la «no» existencia de nuevas ediciones. Además, a corto plazo, encarece el precio de las ya existentes.

Este libro está legalmente protegido por los derechos de propiedad intelectual. Cualquier uso, fuera de los límites establecidos por la legislación vigente, sin el consentimiento del editor, es ilegal. Esto se aplica en particular a la reproducción, fotocopia, traducción, grabación o cualquier otro sistema de recuperación de almacenaje de información.

Advertencia

La medicina es un área en constante evolución. Aunque deben seguirse unas precauciones de seguridad estándar, a medida que aumenten nuestros conocimientos gracias a la investigación básica y clínica habrá que introducir cambios en los tratamientos y en los fármacos. En consecuencia, se recomienda a los lectores que analicen los últimos datos aportados por los fabricantes sobre cada fármaco para comprobar la dosis recomendada, la vía y duración de la administración y las contraindicaciones. Es responsabilidad ineludible del médico determinar la dosis y el tratamiento más indicado para cada paciente en función de su experiencia y del conocimiento de cada caso concreto. Ni los editores ni los directores asumen responsabilidad alguna por los daños que pudieran generarse a personas o propiedades como consecuencia del contenido de esta obra.

El editor

Revisión científica:

Belén de la Hoz Caballer

Servicio de Alergia, Hospital Universitario Ramón y Cajal. IRYCIS, Madrid

Servicios editoriales: DRK edición

Depósito legal: B. 23.162 - 2016

Impreso en Polonia

ÍNDICE DE CAPÍTULOS

Prólogo	vi
Prefacio	vii
Colaboradores.....	viii
Dedicatoria	x
1 Introducción a los mecanismos de las enfermedades alérgicas.....	1
<i>Terufumi Kubo, Hideaki Morita, Kazunari Sugita y Cozmi A. Akdis</i>	
2 Orígenes de la enfermedad alérgica.....	29
<i>John W. Holloway y Susan L. Prescott</i>	
3 Epidemiología de las enfermedades alérgicas	51
<i>Adnan Custovic</i>	
4 Alérgenos y contaminantes de interior y de exterior.....	73
<i>Geoffrey A. Stewart y Clive Robinson</i>	
5 Principios del diagnóstico de alergia	117
<i>Acacia Mirela Chiriac, Jean Bouquet y Pascal Demoly</i>	
6 Inmunoterapia específica de alérgeno.....	133
<i>Anthony J. Frimery y Helen E. Smith</i>	
7 Asma	151
<i>Stephen T. Holgate y Mike Thomas</i>	
8 Rinitis y conjuntivitis alérgicas.....	205
<i>Jonathan Cohen</i>	
9 Alergia a medicamentos	225
<i>Oliver Hausmann</i>	
10 Urticaria y angioedema sin habones.....	249
<i>Clive E.H. Grattan y Sartjit S. Saini</i>	
11 Dermatitis atópica y dermatitis de contacto alérgica	265
<i>Donald Y. M. Leung y Mark Boguniewicz</i>	
12 Alergia alimentaria y síndromes gastrointestinales.....	301
<i>Anna Nowak-Wygrzyn, A. Wesley Burks y Hugh A. Sampson</i>	
13 Anafilaxia.....	345
<i>Simon G.A. Brown y Paul J. Turner</i>	
14 Alergia ocupacional.....	361
<i>Catherine Lemière y Olivier Vandenberg</i>	
15 Alergia a insectos	377
<i>David B.K. Golden</i>	
APÉNDICE: Recursos de internet	395
Índice alfabético.....	397

PRÓLOGO

Es para mí un honor prologar el libro de Elsevier *Middleton. Alergología esencial*, editado por los profesores O'Hehir, Holgate y Sheikh, y no porque yo sea alergólogo o inmunólogo (soy informático clínico e internista) ni por añadir una línea más a mi *curriculum vitae*. Más bien, me permite honrar a mi padre, Elliott Middleton Jr., MD, y compartir con los lectores de este libro una visión del hombre que me inspiró a mí y a muchos otros a desarrollar una carrera en medicina, y a sus numerosos compañeros y alumnos, una carrera en alergia e inmunología. Mi padre sentía pasión tanto por la vida como por su trabajo en medicina clínica, incluida la investigación y la docencia; poseía asimismo una humildad basada en el deseo de ayudar a los pacientes (en especial a las personas con asma) y de tratar la multitud de problemas que pueden asociarse con los trastornos alérgicos y las enfermedades de la inmunología clínica.

Cuando yo era niño, mi padre trabajaba con gran empeño, pero siempre parecía estar divirtiéndose. Pasaba mucho tiempo viendo a los pacientes en el hospital a primera y última hora del día, y a menudo dedicaba un tiempo extra en el laboratorio los sábados por la mañana para «ponerse al día» después de una semana de intenso trabajo. La mayoría de las noches cenábamos en familia, y después pasaba varias horas en el salón editando un manuscrito o capítulo, u ordenando diapositivas en una de esas cajas que ahora han quedado anticuadas, preparándolas para una conferencia. Durante muchos años, se trataba de algún capítulo para el libro *Alergia: principios y práctica*. Le encantaba elaborar ese libro: decidir la estructura de los capítulos, reunirse con los coeditores y revisar el texto, así como, en ocasiones, convencer a los autores para acabar la tarea. Puede que este fuese el logro del que estaba más orgulloso.

En un par de ocasiones, nos encontramos en uno de sus congresos nacionales, y pude verlo en su elemento: sociable, muy conocido, interesado en los demás y respetado. La pasión que mi padre sentía por su trabajo era contagiosa: siempre encontraba tiempo para explicar en términos sencillos lo que hacía en su laboratorio y las investigaciones clínicas, tanto si se trataba de los primeros trabajos sobre las funciones de los mastocitos y la liberación de histamina, leucotrienos o bioflavonoides (todos acabamos reconociendo términos como *quercetina*, *rutina* y otros) y su impacto en la inflamación, como de la transcriptasa inversa o los radicales libres. Lo que es igual de importante, llegamos a conocer las fuentes dietéticas adecuadas de estos compuestos.

Él me inculcó un sentido de la admiración, no solo por los increíbles procesos químicos y biológicos que intervienen en el ser humano y que pueden manifestarse, cuando son aberrantes, en forma de enfermedades, sino también por la interacción humana con el entorno natural, que parecía estar lleno de alérgenos potenciales (polen, gramíneas, salvia, caspa de gato...); sus compañeros me comentaban que sus «paseos para identificar las malas hierbas» eran divertidos y didácticos. Él contemplaba su investigación (tanto si se trataba de una investigación básica de laboratorio como de ensayos clínicos) desde la perspectiva del paciente, al que convertía en el centro de su atención clínica.

Realmente no se puede conocer la percepción que la gente tiene de nuestros propios padres, porque cuando somos niños estamos demasiado cercanos y vinculados a ellos, e incluso cuando somos adultos tratamos al mismo tiempo de distanciarnos de ellos y de aprovechar todo lo bueno que tienen que ofrecernos, a medida que nos definimos a nosotros mismos. A lo largo de mi formación, me ha sorprendido ver cómo las caras de las personas se iluminan y sonríen cuando me surge la ocasión de decir que Elliott Middleton Jr. era mi padre. Es algo que me resulta maravilloso. Él dejó una marca indeleble en el mundo que yo también aspiro a dejar.

Blackford Middleton, MD, MPH, MSc

En 1978, el difunto Elliott Middleton Jr., junto con los editores fundadores Elliot Ellis y Charles Reed, publicó un exhaustivo libro de referencia: *Alergia: principios y práctica*. Esta obra en dos volúmenes ha sido el texto definitivo en todo el mundo sobre la práctica alergológica y los mecanismos patológicos de la alergia, hasta el punto de que va ya por su octava edición. Durante la última década, la comprensión de las enfermedades alérgicas y su diagnóstico, prevención y tratamiento han avanzado considerablemente. Además, la prevalencia, el espectro y la gravedad de la alergia han aumentado, de manera que los trastornos alérgicos se han convertido en un problema de salud pública que afecta a un elevado porcentaje de la población mundial.

Hay quien tiene la percepción de que la alergia ejerce un escaso impacto en las vidas de quienes la padecen, pero nada podría estar más lejos de la realidad. Enfermedades como el asma, la alergia alimentaria, la alergia a fármacos y la alergia a insectos pueden ser potencialmente mortales si no se diagnostican y se tratan correctamente. La alergia a menudo afecta a varios órganos a la vez, lo que aumenta el impacto en la salud general del paciente. Hay que destacar que la alergia se manifiesta en todos los grupos de edad y se ve influenciada por fuertes factores genéticos, ambientales y epigenéticos.

Dado que la mayoría de las enfermedades alérgicas son tratadas por médicos muy atareados en centros de atención primaria y secundaria, hemos visto la necesidad de elaborar un libro que sea a la vez fácilmente accesible y fiable para el profesional. El resultado es *Middleton. Alergología esencial*.

En esta primera edición, hemos presentado lo que consideramos más útil para el profesional sanitario en su práctica diaria, haciendo especial hincapié en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. Dado que este campo está evolucionando con gran rapidez, también hemos incluido algunas secciones sobre los mecanismos de la alergia, pero solo cuando lo hemos creído de interés para una enfermedad concreta. Al elaborar este libro, se solicitó a los autores que identificasen las secciones relevantes de la obra *Alergia: principios y práctica*, 8.^a edición, que las actualizaran y que presentasen los capítulos revisados y abreviados pensando en un público generalista. Como es natural, una obra de este tipo tiene que ser selectiva, pero esperamos que los temas tratados satisfagan las necesidades tanto de los alumnos como de los médicos en ejercicio de todo el sector sanitario, de modo que puedan acceder a información novedosa en beneficio de su práctica clínica.

El texto de cada sección es relativamente breve y fácil de repasar, con figuras y tablas destinadas a proporcionar información adicional o más detallada en caso oportuno. Hemos intentado adoptar un formato similar en cada capítulo. En todo el libro se hace hincapié en un enfoque práctico de la evaluación, el diagnóstico diferencial y el tratamiento de los trastornos alérgicos, con el fin de que sea lo más útil posible. Para ello hemos contado con los mismos autores de prestigio internacional de los capítulos del libro *Alergia: principios y práctica*, 8.^a edición. Los editores desean expresar su sincero agradecimiento a todos los autores por las muchas horas de trabajo que han invertido para elaborar este accesible libro de texto.

Nada de ello habría sido posible sin Joanne Scott, Belinda Kuhn y Devika Ponnambalam, que fueron las promotoras e instigadoras del proyecto, y sin su equipo de Elsevier, que ha trabajado a la perfección con nosotros a lo largo de la puesta en marcha y del proceso editorial. Como editores de este «hijo» de la obra *Alergia: principios y práctica*, 8.^a edición, expresamos nuestro más sincero agradecimiento a todos los editores y autores de la publicación original, pero sobre todo a sus tres fundadores, que tuvieron la visión de producir una obra de referencia con tanto éxito en el campo de la alergia. También estamos en deuda con el profesor Blackford Middleton (hijo de Elliott Middleton, Jr.) por escribir el prólogo de *Middleton. Alergología esencial*. El mejor reconocimiento a Elliott y sus coautores sería que este libro se usase de forma generalizada e influyese en cómo el tratamiento de la alergia se aplica a nuestros pacientes en todo el mundo; después de todo, son ellos quienes nos siguen motivando para proporcionar una asistencia cada vez mejor.

Robyn E. O'Hehir
Stephen T. Holgate
Aziz Sheikh

COLABORADORES

Cezmi A. Akdis, MD

Professor and Director, Swiss Institute of Allergy and Asthma Research, University of Zürich; Director, Christine Kühne Center for Allergy Research and Education; President, European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Zürich, Switzerland

Mark Boguniewicz, MD

Professor, Division of Allergy–Immunology, Department of Pediatrics, National Jewish Health University of Colorado School of Medicine, Denver, CO, USA

Jean Bousquet, MD

Professor of Pulmonary Medicine, CHRU Arnaud de Villeneuve, Montpellier, France

Simon G. A. Brown, MBBS, PhD, FACEM

Professor of Emergency Medicine. University of Western Australia, Royal Perth Hospital, Perth, WA, Australia

A. Wesley Burks, MD

Professor and Chair, Pediatrics; Physician-in-Chief, North Carolina Children's Hospital, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC, USA

Anca Mirela Chiriac, MD

Allergologist, Department of Respiratory Medicine and Addictology, Arnaud de Villeneuve Hospital, University Hospital of Montpellier, Montpellier, France

Jonathan Corren, MD

Associate Clinical Professor of Medicine, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles, Los Angeles, CA, USA

Adnan Custovic, MD, PhD

Professor of Allergy, Imperial College, London, United Kingdom

Pascal Demoly, MD, PhD

Professor of Respiratory Medicine, Department of Respiratory Medicine and Addictology, Arnaud de Villeneuve Hospital, University Hospital of Montpellier, Montpellier, France

Anthony J. Frew, MD, FRCP

Professor of Allergy and Respiratory Medicine, Department of Respiratory Medicine, Royal Sussex County Hospital, Brighton, United Kingdom

David B. K. Golden, MD

Associate Professor of Medicine, Division of Allergy and Clinical Immunology, Department of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA

Clive E. H. Grattan, MD

Consultant Dermatologist, Dermatology Centre, Norfolk and Norwich University Hospital, Norfolk, UK

Oliver Hausmann, MD

Specialist Consultant for Allergology and Immunology, Department of Rheumatology, Immunology and Allergology, Inselspital, University Hospital, Bern, Switzerland; Private Practice, Loewenpraxis, Lucerne, Switzerland

Stephen T. Holgate, CBE, BSc, MBBS, MD, DSc, FRCP, FRCPath, FAAAAI, FERS, FMedSci, MEA MRC

Clinical Professor of Immunopharmacology and Honorary Consultant Physician Clinical and Experimental Sciences Faculty of Medicine, Southampton University and Hospital Trust, Southampton, United Kingdom

John W. Holloway, PhD

Professor of Allergy and Respiratory Genetics, Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton, United Kingdom

Terufumi Kubo, MD, PhD

Research Fellow, Swiss Institute of Allergy and Asthma Research (SIAF), Davos, Switzerland

Catherine Lemière, MD, MSc

Professor, Department of Medicine, University of Montréal, Montréal, QC, Canada; Department of Chest Medicine, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal

Donald Y. M. Leung, MD, PhD

Edelstein Family Chair of Pediatric Allergy and Immunology, National Jewish Health; Professor, Department of Pediatrics, University of Colorado School of Medicine, Denver, CO, USA

Hideaki Morita, MD, PhD

Research Fellow, Swiss Institute of Allergy and Asthma Research (SIAF), Davos, Switzerland

Anna Nowak-Węgrzyn, MD

Associate Professor, Department of Pediatrics, Jaffe Food Allergy Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA

Susan L. Prescott, MD, PhD

Winthrop Professor, School of Paediatrics and Child Health, University of Western Australia; Paediatric Allergist and Immunologist, Princess Margaret Hospital, Perth, WA, Australia

Clive Robinson, PhD, FHEA, FSB

Professor of Respiratory Cell Science, Division of Biomedical Sciences, St. George's University of London, London, United Kingdom

Sarbjit S. Saini, MD

Associate Professor of Medicine, Division of Allergy and Clinical Immunology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA

Hugh A. Sampson, MD

Professor, Department of Pediatrics; Dean for Translational Biomedical Sciences, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA

Helen E. Smith, DM

Chair of Primary Care, Division of Primary Care and Public Health, Brighton and Sussex Medical School, University of Sussex, Brighton, UK

Geoffrey A. Stewart, BSc, PhD

Professor, School of Pathology and Laboratory Medicine, The University of Western Australia, Perth, WA, Australia

Kazunari Sugita, MD, PhD

Research Fellow, Swiss Institute of Allergy and Asthma Research (SIAF), Davos, Switzerland

Mike Thomas, MBBS, FRCP, PhD

Professor of Primary Care Research, Primary Care and Population Sciences, Faculty of Medicine, University of Southampton, UK

Paul J. Turner, BMBCh, PhD, FRACP

MRC Clinician Scientist in Paediatric Allergy and Immunology, Imperial College, London, United Kingdom; Associate Clinical Professor in Paediatrics, University of Sydney, Sydney, NSW, Australia

Olivier Vandenaspl, MD, PhD

Professor of Medicine, Department of Chest Medicine, Centre Hospitalier Universitaire de Mont-Godinne, Université Catholique de Louvain, Yvoir, Belgium

Robyn E. O'Hehir

El profesor Robyn O'Hehir dedica este libro a dos de los fundadores de la disciplina de la alergia, los profesores Dan Czarny y Barry Kay, de quienes muchas personas han aprendido tanto.

Stephen T. Holgate

Dedico este libro a mi mentor y buen amigo, el Dr. K. Frank Austen, quien orientó mi carrera en alergia y asma, que ha sido muy enriquecedora.

Aziz Sheikh

En recuerdo de Tanveer Sheikh, con cariño.

Introducción a los mecanismos de las enfermedades alérgicas

Terufumi Kubo, Hideaki Morita, Kazunari Sugita y Cezmi A. Akdis

ESQUEMA DEL CAPÍTULO

<p>INTRODUCCIÓN</p> <p>INMUNIDAD INNATA</p> <p>Reconocimiento de patrones de microorganismos por el sistema inmunitario innato</p> <p>Receptores de reconocimiento de patrones</p> <p>Respuestas celulares de la inmunidad innata</p> <p>Instrucción innata de las respuestas inmunitarias adaptativas</p> <p>Inmunidad innata y alergia</p> <p>INMUNIDAD ADAPTATIVA</p> <p>Respuesta inmunitaria adaptativa en la enfermedad alérgica</p> <p>Componentes principales del sistema inmunitario adaptativo</p> <p>Características de la respuesta inmunitaria adaptativa</p> <p>Mecanismos de las enfermedades que implican a la inmunidad adaptativa</p> <p>ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LAS INMUNOGLOBULINAS</p> <p>Linfocitos B y respuesta inmunitaria humoral</p> <p>Estructura de las inmunoglobulinas y reordenamiento génico</p> <p>Función de las inmunoglobulinas</p> <p>INMUNOGLOBULINAS Y ENFERMEDADES HUMANAS</p> <p>TOLERANCIA INMUNITARIA</p> <p>Introducción</p> <p>Mecanismos de tolerancia central y periférica</p> <p>Tolerancia central</p> <p>Tolerancia periférica</p> <p>Células y moléculas efectoras inmunitarias</p> <p>Linfocitos T reguladores</p> <p>Factor de crecimiento transformante-β (TGF-β)</p> <p>Interleucina-10 (IL-10)</p>	<p>CITOCINAS Y QUIMIOCIAS EN LA INFLAMACIÓN ALÉRGICA</p> <p>Citocinas en la inflamación alérgica</p> <p>Interleucina-4 (IL-4)</p> <p>Interleucina-5 (IL-5)</p> <p>Interleucina-9 (IL-9)</p> <p>Interleucina-13 (IL-13)</p> <p>Interleucina-25 (IL-25)</p> <p>Interleucina-33 (IL-33)</p> <p>Linfopoyetina estromal tímica (TSLP)</p> <p>Quimiocinas en las enfermedades alérgicas</p> <p>Asma</p> <p>Dermatitis atópica</p> <p>BIOLOGÍA DE LAS CÉLULAS INMUNITARIAS</p> <p>Linfocitos T</p> <p>Linfocitos B</p> <p>Células linfoides innatas tipo 2</p> <p>Células dendríticas presentadoras de antígenos</p> <p>Mastocitos</p> <p>Basófilos</p> <p>Eosinófilos</p> <p>CONTRIBUCIÓN DE LAS CÉLULAS ESTRUCTURALES A LAS INFLAMACIONES ALÉRGICAS</p> <p>Introducción</p> <p>Células epiteliales de la vía aérea</p> <p>Células musculares lisas de la vía aérea</p> <p>Control neuronal de la función de la vía aérea</p> <p>REDES DE CITOCINAS EN LA INFLAMACIÓN ALÉRGICA</p> <p>RESOLUCIÓN DE LA INFLAMACIÓN ALÉRGICA Y VÍAS PRINCIPALES</p>
---	---

CONCEPTOS CLAVE

- La inflamación alérgica es el resultado de una compleja interacción entre células tisulares estructurales y células inflamatorias, incluidos los mastocitos, basófilos, linfocitos, células dendríticas, eosinófilos y, en ocasiones, los neutrófilos.
- Las citocinas son familias de proteínas secretadas que median en las reacciones inmunitarias e inflamatorias desarrolladas en focos locales o a distancia.
- El sistema inmunitario innato es el que primero responde a las primeras señales infecciosas e inflamatorias, tras lo cual activa e instruye al sistema inmunitario adaptativo para elaborar respuestas de linfocitos T y B específicas de antígenos y desarrollar memoria inmunológica.

RESUMEN

Las enfermedades alérgicas están causadas por respuestas inmunitarias desfavorables inducidas por alérgenos que provocan varios síntomas en distintos órganos y que, a menudo, la medicina moderna no puede controlar por completo. Las bases inmunológicas de las enfermedades alérgicas se observan en dos fases: sensibilización y desarrollo de respuestas de linfocitos T y B de memoria, así como producción de IgE y de funciones efectoras, que se relacionan con los eosinófilos, células linfoides innatas, subgrupos de células dendríticas, células epiteliales e inflamación/lesión tisular, barrera epitelial, remodelación tisular y cronicidad en el asma, la dermatitis atópica (DA) y la rinitis alérgica (RA). Los distintos fenotipos y endotipos patológicos pueden ponerse de manifiesto con distintos mecanismos moleculares dominantes, biomarcadores relacionados y respuestas al tratamiento biológico. Existen múltiples factores mecanicistas implicados de forma compleja en la patogenia de las inflamaciones alérgicas. Por tanto, se requiere conocer en profundidad sus mecanismos para desarrollar métodos eficaces de prevención y avanzar más en las modalidades terapéuticas. En este capítulo, se presentan los mecanismos celulares y moleculares de las enfermedades alérgicas.

PALABRAS CLAVE

Barrera
Células linfoides innatas
Citocinas y quimiocinas
Eosinófilo
IgE
Inflamación tipo 2
Inmunidad adaptativa
Inmunidad innata
Tolerancia inmunitaria

- El reconocimiento y la captación de antígenos, la sensibilización alérgica, la inflamación y la enfermedad se originan en el sistema inmunitario innato.
- Las respuestas inmunitarias adaptativas dependen de la activación de linfocitos T CD4⁺ vírgenes y de su diferenciación en células efectoras. Los linfocitos Th2 CD4⁺ son mediadores cruciales de la inflamación alérgica.
- La producción de anticuerpos IgE está regulada sobre todo por linfocitos Th2. Los linfocitos Th2 activados desencadenan la producción de IgE en los linfocitos B a través de una combinación de señales que incluyen citocinas secretadas (IL-4 o IL-13) y la superficie celular (CD40L).
- Una mejor comprensión de la fisiopatología de la inflamación alérgica permitirá identificar nuevas dianas terapéuticas en el tratamiento de la inflamación alérgica crónica.

INTRODUCCIÓN

El proceso inflamatorio tiene varias características comunes que comparten las distintas enfermedades alérgicas, como el asma, la rinitis alérgica o la rinosinusitis y la dermatitis atópica (eczema). La inflamación alérgica se caracteriza por la activación dependiente de la IgE de los mastocitos de las mucosas y por una infiltración de eosinófilos que está organizada por un gran número de linfocitos T cooperadores tipo 2 (Th2) CD4⁺ activados. Además de estas células, varios tipos de células inflamatorias producen múltiples mediadores inflamatorios, como lípidos, purinas, citocinas, quimiocinas y especies reactivas de oxígeno. Intervienen tanto los mecanismos innatos como adaptativos y también múltiples citocinas y quimiocinas.

INMUNIDAD INNATA

Reconocimiento de patrones de microorganismos por el sistema inmunitario innato

El reconocimiento de microorganismos por el sistema inmunitario innato está mediado por receptores codificados por la línea germinal con especificidades genéticamente predeterminadas para los componentes de los microorganismos. La selección natural ha desarrollado y perfeccionado el repertorio de receptores inmunitarios innatos para que reconozcan estructuras moleculares muy conservadas que diferencian entre grandes grupos de microorganismos y el huésped. Estas estructuras específicas de los microorganismos se denominan *patrones moleculares asociados a patógenos* (PAMP, *pathogen-associated molecular patterns*) y los *receptores de reconocimiento de patrones* (PRR, *pattern recognition receptors*) del sistema inmunitario innato reconocen estas estructuras (tabla 1-1).

Receptores de reconocimiento de patrones

Los PRR del sistema inmunitario innato pueden dividirse en dos grupos: receptores secretados y receptores transmembrana transductores de señal (tabla 1-1). Los PRR secretados suelen tener múltiples efectos en la inmunidad innata y la defensa del huésped, incluida la destrucción directa de microorganismos, al actuar como proteínas cooperadoras para los receptores transmembrana, la opsonización para la fagocitosis y la quimiotaxis de las células efectoras inmunitarias innatas y adaptativas. Los péptidos antimicrobianos (AMP, *antimicrobial peptides*) son PRR secretados con una acción microbicida rápida. Cuando se secretan en la piel y las mucosas, crean un escudo microbicida contra la adhesión e invasión microbianas. Los PRR transmembrana se expresan en muchos tipos celulares inmunitarios innatos, como macrófagos, células dendríticas (DC, *dendritic cells*) monocitos y linfocitos B (fig. 1-1). Un ejemplo de estos PRR son los receptores tipo Toll y sus proteínas asociadas de reconocimiento, potenciación y transducción de señal (fig. 1-1). La respuesta inmunitaria innata a los procesos relacionados con las células epiteliales y las DC está controlada por la activación de los PRR epiteliales por los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) situados en los microorganismos, así como por los patrones moleculares asociados a lesión derivados del huésped (DAMP). Las células epiteliales de la vía aérea y las células dendríticas expresan una amplia gama de receptores tipo Toll (TLR); receptores similares a NOD (NLR); receptores similares a RIG-I (RLR), receptores similares a AIM2 (ALR); receptores de lectina tipo C (CLR); receptores activados por proteasa (PAR); y otros¹.

TABLA 1-1 Receptores de reconocimiento de patrones innatos en el ser humano

Receptores de reconocimiento de patrones	Estructuras reconocidas por PAMP	Funciones
Secretados		
Péptidos antimicrobianos α - y β -defensinas Catelicidina (LL-37) Dermicidina RegIII γ	Membranas microbianas (cargadas negativamente)	Opsonización, lisis de células microbianas, quimiotaxis de células inmunitarias
Colectinas Lectina de unión a manosa Proteínas surfactantes A y D	Manano microbiano Lípidos de la pared celular bacteriana; proteínas de la cubierta viral	Opsonización, activación del complemento, lisis de células microbianas, quimiotaxis, fagocitosis Opsonización, destrucción, fagocitosis, liberación de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios
Pentraxinas Proteína C-reactiva	Fosfolípidos bacterianos (fosforilcolina)	Opsonización, activación del complemento, lisis de células microbianas, quimiotaxis, fagocitosis
Secretados y unidos a membrana		
CD14	Endotoxina	Señalización TLR4
Proteína de unión al LPS	Endotoxina	Señalización TLR4
MD-2	Endotoxina	Correceptor de TLR4
Unidos a membrana		
Receptores tipo Toll	PAMP microbianos	Activación de células inmunitarias
Receptores de lectina tipo C Receptor de manosa (CD206)	Manano microbiano	Activación celular, fagocitosis, liberación de mediadores proinflamatorios
DECTIN-1	β -1,3-glucano	Activación celular, fagocitosis, liberación de mediadores proinflamatorios
DECTIN-2	Manosa fúngica	Activación celular, fagocitosis, liberación de mediadores proinflamatorios
DC-SIGN Siglecs	Manosa microbiana, fucosa Glucanos que contienen ácido siálico	Inmunorregulación, producción de IL-10 Inhibición celular, endocitosis
Citosólicos		
Receptores similares a NOD		
NOD-1	Peptidoglucanos de bacterias gramnegativas	Activación celular
NOD-2	Muramil dipéptidos bacterianos	Activación celular
NLRP1	Toxina letal del carbunco	Reconocimiento de PAMP en el inflamasoma
NLRP3 (criopirina)	ARN microbiano	Reconocimiento de PAMP en el inflamasoma
NLR4	Flagelina bacteriana	Reconocimiento de PAMP en el inflamasoma
RIG-I y MDA5	ARN viral bicatenario	Respuestas de IFN tipo 1

DC-SIGN, proteína no integrina fijadora de la molécula de adhesión intercelular-3 (ICAM-3) específica de células dendríticas; DECTIN, receptor específico de células dendríticas; IFN, interferón; IL, interleucina; LPS, lipopolisacárido; MD-2, factor de diferenciación mieloide 2 (denominado también antígeno linfocítico 96 [LY98]); MDA5, proteína asociada a la diferenciación del melanoma 5 (también denominada proteína inducida por interferón con dominio helicasa 1 [IFIH1]); NLR, receptor tipo NOD; NOD, proteína con dominio de oligomerización de unión a nucleótido; PAMP, patrón molecular asociado a patógeno; RegIII γ , proteína derivada de islotes en regeneración 3 γ (REG3G); RIG-I, proteína inducible por ácido retinoico 1 (también denominada DDX58); Siglecs, lectinas similares a inmunoglobulina de unión a ácido siálico; TLR, receptor tipo Toll.

Respuestas celulares de la inmunidad innata

La detección microbiana por los PRR activa las células que los expresan o que se unen a ellos. Las que están en la primera línea para la detección son los primeros respondedores del sistema inmunitario innato, como los macrófagos tisulares, fibrocitos, células epiteliales y mastocitos.

La activación inmunitaria innata también provoca respuestas antimicrobianas multifacéticas por parte de las células inmunitarias infiltrantes (p. ej., neutrófilos, linfocitos citolíticos, células dendríticas, monocitos). Estas respuestas son potentes efectores antimicrobianos que suelen reclutarse por un intermediario inmunitario innato para inducir toda su respuesta completa, pero pueden responder directamente a estímulos microbianos a través de los PRR expresados en su propia superficie. Cuando llegan al sitio infectado, los neutrófilos fagocitan los microorganismos invasores que están opsonizados por los fragmentos C3 del complemento (p. ej., C3b, iC3b) y las

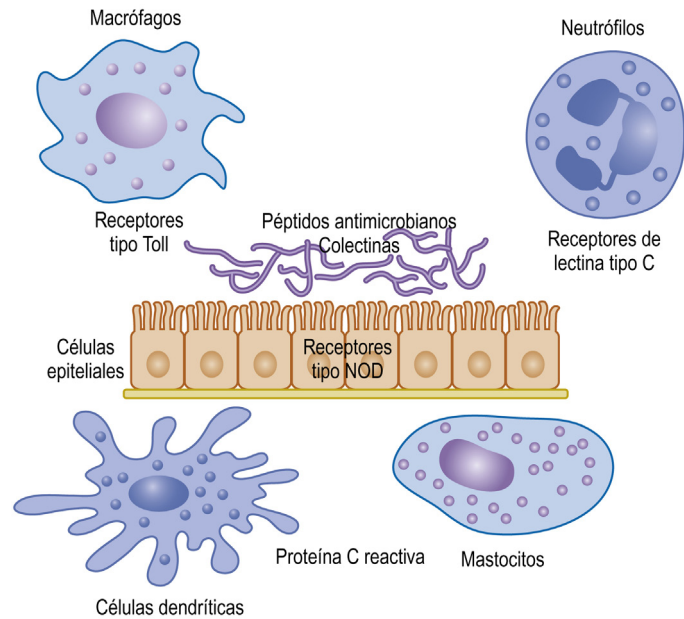


Figura 1-1 Categorías principales de receptores de reconocimiento de patrones y tipos de células inmunitarias innatas que los expresan. NOD, proteína con dominio de oligomerización de unión a nucleótido. (Adaptada de Liu AH. *Innate microbial sensors and their relevance to allergy*. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:846-858.)

inmunoglobulinas G (IgG)². Los linfocitos citolíticos (NK, *natural killer*) reclutados y activados median las actividades antimicrobianas mediante la inducción de la apoptosis de las dianas celulares y por la secreción de citocinas que estimulan las funciones inmunitarias innatas y que contribuyen a las respuestas inmunitarias adaptativas.

Instrucción innata de las respuestas inmunitarias adaptativas

Las respuestas inmediata e infiltrativa de la inmunidad innata activan e instruyen al sistema inmunitario adaptativo para elaborar respuestas de linfocitos T y B específicas de antígenos y desarrollar memoria inmunológica. Debido a que el sistema inmunitario adaptativo tiene esencialmente un repertorio ilimitado de receptores de antígenos, se necesitan instrucciones para guiar las respuestas inmunitarias antimicrobianas adaptativas hacia patógenos y no contra autoantígenos o antígenos ambientales inocuos. El reconocimiento de patrones microbianos por las células inmunitarias innatas controla la activación de las respuestas inmunitarias adaptativas dirigiendo los antígenos microbianos unidos a TLR y a otros PRR a través de los procesos celulares que dan lugar a la presentación de antígenos y a la expresión de moléculas coestimuladoras (p. ej., CD80 con CD86).

Inmunidad innata y alergia

El sistema inmunitario innato de las vías respiratorias, el tracto gastrointestinal y la piel está expuesto continuamente a alérgenos potenciales. Al igual que sucede con los antígenos microbianos, los alérgenos pueden involucrar a PRR innatos, se procesan por las células inmunitarias innatas y pueden provocar respuestas alérgicas/inflamatorias inmunitarias patológicas. Aunque las circunstancias que provocan la inmunidad alérgica en el ser humano no están claras, la evidencia sugiere que las susceptibilidades alérgicas pueden originarse en el sistema inmunitario innato.

INMUNIDAD ADAPTATIVA

Respuesta inmunitaria adaptativa en la enfermedad alérgica

Una propiedad notable del sistema inmunitario adaptativo es su memoria. La memoria inmunológica es posible gracias a la expansión clonal de los linfocitos T y B en respuesta a la estimulación antigénica (incluidos los alérgenos). Desde el momento en el que el sistema inmunitario humano comienza a diferenciarse en la vida fetal, se crean linfocitos que poseen una reactividad específica mediante la recombinación de genes que codifican receptores de antígenos que se expresan en la

membrana celular de los linfocitos. Mediante la expresión de estos receptores, los linfocitos T y B tienen la capacidad de unirse y activarse por un antígeno específico, que puede ser natural o artificial. La interacción con el antígeno activa los linfocitos y genera clones de linfocitos T y B de memoria de larga duración específicos de los antígenos. Cuando el mismo antígeno entra en el organismo, se produce un reconocimiento inmediato por estas células de memoria. Las respuestas celulares y humorales al antígeno se producen más deprisa que en el primer encuentro, y se producen más células de memoria. Este proceso de expansión de poblaciones clonales de linfocitos con reactividad específica explicó inicialmente el origen de la diversidad de los anticuerpos en los linfocitos B y se aplica a las respuestas inmunitarias celulares (linfocito T).

Componentes principales del sistema inmunitario adaptativo

Todas las células del sistema inmunitario proceden de la célula madre hematopoyética pluripotente que se encuentra en la médula ósea. Esta célula madre pluripotente da origen a las células madre linfoides y a las células madre mieloides. La célula progenitora linfoide se diferencia en tres tipos celulares: *linfocito T*, *linfocito B* y *linfocito citolítico*, y contribuye al desarrollo de subgrupos de DC. La célula madre mieloides da origen a las células dendríticas, mastocitos, basófilos, neutrófilos, eosinófilos, monocitos y macrófagos, así como a megacariocitos y eritrocitos. La diferenciación de estas células madre comprometidas depende de una serie de citocinas e interacciones intercelulares.

Características de la respuesta inmunitaria adaptativa

Las células presentadoras de antígeno (APC, *antigen-presenting cells*), que incluyen las células dendríticas, monocitos o macrófagos, procesan y presentan los antígenos en una hendidura de unión al antígeno de las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC). Estos procesos comienzan en la superficie celular de la APC, con la captura y endocitosis de antígenos, seguidas de una compleja secuencia de actividades enzimáticas que dan lugar a la asociación de péptidos antigénicos con moléculas del MHC y su expresión de nuevo en la superficie celular. Los linfocitos T CD4⁺ reconocen los péptidos antigénicos cuando se presentan en el contexto de una molécula MHC de clase II (fig. 1-2) junto con las señales coestimuladoras apropiadas, y se activan en respuesta a la interleucina-1 (IL-1) derivada del monocito y otras citocinas, incluida la estimulación autocrina por IL-2.

Distintos subgrupos de linfocitos T cooperadores (Th, *T helper*) determinan la producción de citocinas implicadas en tres tipos de respuestas inmunitarias. La respuesta Th1, inducida por la

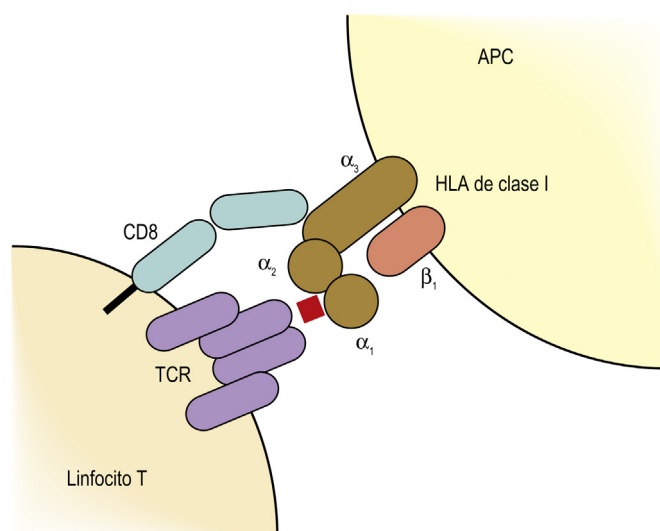


Figura 1-2 Interacción de una molécula del antígeno leucocítico humano (HLA) de clase I sobre una célula presentadora de antígeno (APC) con un linfocito T CD8⁺. El complejo del receptor del antígeno (es decir, el receptor del linfocito T, TCR) (morado) reconoce una combinación de un péptido antigénico (rojo) y una molécula HLA (marrón y rosa). La molécula CD8 (azul turquesa) en los linfocitos T interactúa con el dominio α_2 de la molécula HLA: Las moléculas HLA de clase II presentan los péptidos antigénicos a los linfocitos T CD4⁺ de forma similar, interactuando con el TCR y las moléculas CD4.

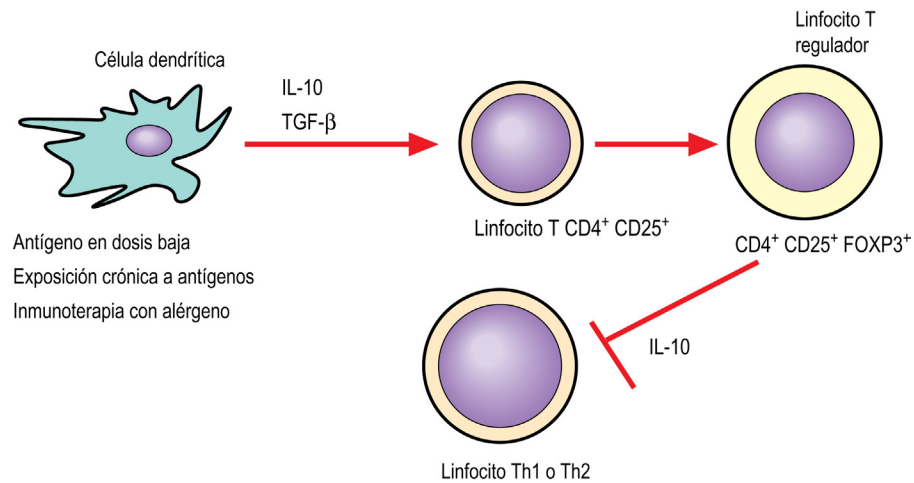


Figura 1-3 Los linfocitos T reguladores se producen por la interacción de las células presentadoras de antígenos y los linfocitos T, mediados por las citocinas interleucina-10 (IL-10) y factor de crecimiento transformante- β (TGF- β). Estas citocinas se secretan cuando el antígeno se presenta bajo ciertas condiciones, como al administrar inmunoterapia alérgica a muy baja concentración. Los linfocitos T reguladores secretan IL-10 e inhiben los linfocitos T efectores que comparten una especificidad antigénica similar.

IL-12 y el interferón- γ (IFN- γ), es responsable de la citotoxicidad mediada por linfocitos T. La respuesta Th2, inducida por la IL4, IL-5 e IL-13, es responsable del desarrollo de enfermedades alérgicas mediadas por inmunoglobulina E (IgE) y eosinofilia. La respuesta Th17 da lugar a una inflamación neutrofílica característica y es patógena en algunos modelos de autoinmunidad. El factor de crecimiento transformante- β (TGF- β), la IL-23 y la IL-6 son citocinas esenciales para desarrollar la respuesta Th17, que está mediada por la IL-17A, IL-17F, IL-21 e IL-22.

La capacidad defensiva del sistema inmunitario necesita un mecanismo que contrarreste esta respuesta proinflamatoria y que minimice la lesión tisular innecesaria. Varios procesos garantizan que las distintas células efectoras inmunitarias no se activen contra los tejidos del huésped y las sustancias inocuas, y que puedan disminuir su respuesta después de haberse resuelto la amenaza. Todos estos procesos subyacen a la *tolerancia inmunitaria*, que se denomina central cuando se produce en los órganos linfoides primarios o en los periféricos cuando tiene lugar en otros tejidos. Junto con los procesos de tolerancia central y periférica, un subgrupo de linfocitos T caracterizado por unos niveles elevados de expresión de CD25 (cadena α de IL-2R) se ha identificado como linfocitos T reguladores (Treg) porque se observó que suprimían la función de otros linfocitos T cuando están presentes en el mismo sitio (fig. 1-3)³.

Mecanismos de las enfermedades que implican a la inmunidad adaptativa

Los mecanismos específicos de las enfermedades mediadas por procesos inmunitarios son la hipersensibilidad mediada por Ig-E, la citotoxicidad mediada por anticuerpos, las reacciones de inmunocomplejos, la respuesta de hipersensibilidad retardada, la activación o inactivación de funciones biológicas mediada por anticuerpos, la citotoxicidad celular y la reacción granulomatosa.

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LAS INMUNOGLOBULINAS

Linfocitos B y respuesta inmunitaria humoral

La unión del antígeno al receptor del linfocito B (BCR, *B cell receptor*) inicia la agregación del receptor en la superficie celular, seguida del reclutamiento de balsas lipídicas. Las balsas lipídicas son microdominios especializados de la membrana que facilitan el ensamblaje y la activación de moléculas de señalización subsiguientes⁴. Este paso sitúa el complejo cerca de la LYN tirosina cinasa, que fosforila residuos tirosina en los motivos Ig α /Ig β ITAM y desencadena el reclutamiento de la tirosina cinasa tímica (SYK) y de la tirosina cinasa de Bruton (BTK). La SYK activada fosforila y recluta la proteína de unión del linfocito B (BLNK), que proporciona sitios de unión para las proteínas fosfolipasa C γ 2 (PLC γ 2), BTK y VAV, que son factores de intercambio de nucleótidos de guanina. La proteína PLC γ 2 genera los segundos mensajeros

inositol trifosfato y diacilglicerol, que son necesarios para la liberación de calcio a partir de los depósitos intracelulares y para la activación de la proteína cinasa C. La transducción de señal del BCR también produce la activación de la vía de la proteína cinasa activada por mitógeno (MAP cinasa). En la activación de los linfocitos B colabora un complejo correceptor que amplifica las señales proporcionadas por el BCR. Los miembros de este complejo son CD19, el receptor del complemento de tipo 2 (CR2 o CD21) y CD81. El CR2 permite a la vía del complemento actuar de forma sinérgica con la transducción de señal del BCR, lo que aumenta la activación de los linfocitos B. En conjunto, estos procesos de señalización dan lugar a la activación de los factores de transcripción denominados factor nuclear de linfocitos T activados (NFAT), factor nuclear- κ B (NF- κ B) y proteína activadora 1 (AP-1). La activación del BCR en los linfocitos B vírgenes y de memoria produce su activación y la migración al ganglio linfático de drenaje o a otro tejido linfático. Los linfocitos B pueden responder a tres tipos de antígenos, y el tipo de exposición antigénica determina la calidad de la respuesta subsiguiente.

Estructura de las inmunoglobulinas y reordenamiento génico

Las inmunoglobulinas están compuestas por dos cadenas pesadas idénticas y por dos cadenas ligeras idénticas (fig. 1-4A). Las cadenas ligeras carecen de dominios transmembrana y están ancladas a las cadenas pesadas por enlaces disulfuro. Las dos cadenas pesadas están unidas entre sí por una serie específica de puentes disulfuro. Cada cadena pesada o cadena ligera tiene dos dominios principales, denominados *región constante* (C) y *región variable* (V). Cada dominio es responsable de una función especializada. Se designan C_L y V_L en el caso de las cadenas ligeras y C_H y V_H en el caso de las cadenas pesadas.

Las regiones variables de la cadena pesada están codificadas por un gen V, que codifica la mayoría de los aminoácidos de la región V, así como 1 de 23 segmentos génicos de diversidad (D) y 1 de 6 segmentos génicos de unión (J) que se localizan en posición 3' del grupo génico V. En contraste, las regiones variables de la cadena ligera están codificadas únicamente por dos tipos de genes: genes V y genes J. Mientras que los genes J_κ están organizados en un grupo en posición 3' respecto al grupo génico V_κ , los genes J_λ están entremezclados con los genes de la región constante λ .

La diversidad de la inmunoglobulina tiene cuatro orígenes: presencia de múltiples genes V(D)J en la línea germinal, combinación aleatoria de las cadenas pesadas y cadenas ligeras, variabilidad de los nucleótidos de la zona de unión introducida durante la reordenación génica de las inmunoglobulinas en la fase previa al linfocito B e hipermutación somática de las regiones variables de la inmunoglobulina después de los encuentros con los antígenos.

Función de las inmunoglobulinas

Las cinco clases de moléculas de anticuerpos se designan IgM, IgD, IgG, IgA e IgE. Las clases IgG e IgA tienen más de un miembro. Hay cuatro subclases de IgG (γ), designadas IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. Sus regiones constantes presentan una homología del 90% entre sí. Sin embargo, dado que cada región constante de la subclase IgG está codificada por un gen de la región constante distinto, las subclases IgG son isotipos estrechamente relacionados que presentan una estructura global similar. Las dos subclases de IgA tienen una relación similar entre sí. Hay dos tipos de cadenas ligeras: κ y λ . Hay cuatro subtipos λ , pero solo una forma de κ . Las nueve clases y subclases de moléculas de anticuerpos tienen niveles de expresión, localizaciones anatómicas y funciones efectoras significativamente diferentes (tabla 1-2). Las cinco clases de anticuerpos también presentan unas características estructurales típicas (fig. 1-4B).

INMUNOGLOBULINAS Y ENFERMEDADES HUMANAS

Las enfermedades humanas en las que existe una disregulación de la producción de inmunoglobulinas se deben a una deficiencia de anticuerpos o a la hiperproducción de anticuerpos específicos. La más grave de las tres categorías principales de deficiencias de anticuerpos provoca una reducción del número de linfocitos B y una disminución marcada de todos los isotipos de inmunoglobulinas séricas, como en la agammaglobulinemia. Este tipo de inmunodeficiencia subraya la importancia de las tirosina cinasas en la transducción inicial de la señal del BCR del linfocito B. En la segunda categoría se incluyen las deficiencias selectivas de producción de IgA o IgG2 y varias mutaciones genéticas que provocan hipogammaglobulinemia, como las

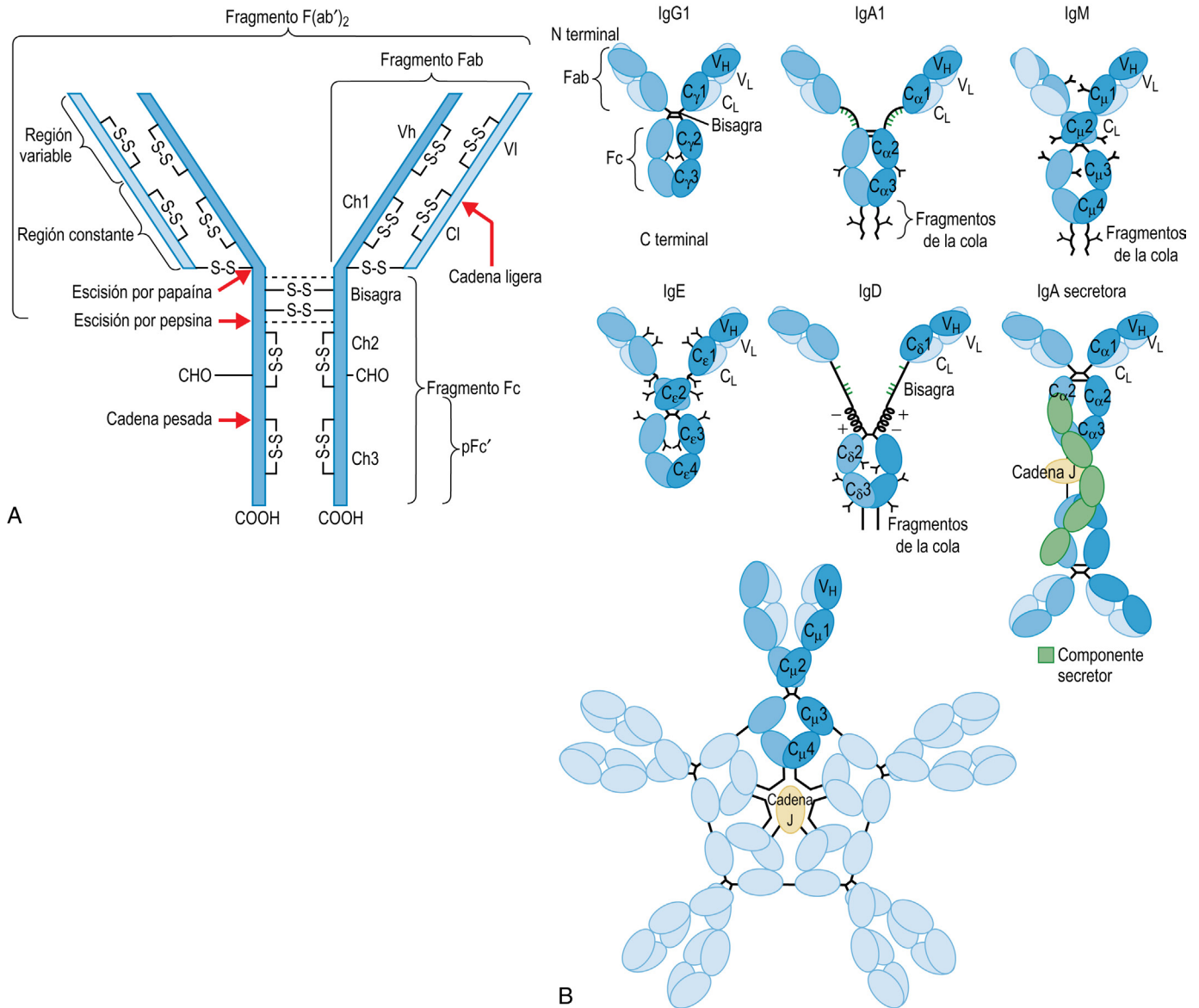


Figura 1-4 Estructura básica de las moléculas de inmunoglobulina. **A.** En la estructura monomérica de las moléculas de inmunoglobulina, los puentes disulfuro conectan las dos cadenas pesadas y las cadenas ligeras con cadenas pesadas. La digestión enzimática con papaína escinde la molécula de inmunoglobulina en tres fragmentos: dos fragmentos Fab, cada uno de los cuales puede unirse a un epítipo antigénico, y el fragmento Fc, que puede unirse a receptores de Fc. Alternativamente, la digestión con pepsina de las inmunoglobulinas da lugar a un único fragmento $F(ab')_2$, que mantiene su capacidad de establecer puentes cruzados y de precipitar antígenos multivalentes. La porción Fc suele digerirse en varios péptidos menores por la pepsina (pFc'). **B.** Estructuras esquemáticas de las cinco clases de anticuerpos. La IgG1 y la IgA1 se muestran como ejemplos de la estructura básica de las clases IgG e IgA de anticuerpos. Las otras subclases de IgG difieren principalmente en la naturaleza y la longitud de la bisagra. La región bisagra de IgA2 es muy corta en comparación con IgA1. Aunque la IgM e IgA de membrana existen como monómeros, la IgA secretora puede existir en forma dimérica y la IgM secretada como pentámeros, cuando se unen por un polipéptido adicional denominado cadena J. Ambas formas multiméricas de anticuerpos pueden transportarse a través de las superficies mucosas mediante la unión al receptor de inmunoglobulina polimérica. Una IgA dimérica acoplada a la cadena J y al componente secretor (una parte del receptor de inmunoglobulina [Ig] polimérica permanece tras el transporte a través de las células epiteliales) se muestra como ejemplo de Ig secretora. (De Delves PJ, Martin SJ, Burton DR, Roitt IM. *Roitt's essential immunology*. 12.^a ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2011. pág. 56, 62.)

deficiencias del activador transmembrana y modulador de calcio que interacciona con el ligando de ciclofilina (TACI). La tercera categoría incluye varias mutaciones que causan síndromes de hiper-IgM, secundarios a la incapacidad de que se produzca la recombinación de cambio de clase en los linfocitos B. Estos trastornos subrayan el papel crucial de la interacción CD40-CD40L en la recombinación de cambio de clase, como se pone de manifiesto por la ausencia de anticuerpos IgG, IgA e IgE en estos pacientes.

TABLA 1-2 Propiedades biológicas seleccionadas de los isotipos de inmunoglobulinas humanas

Características	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgM	IgA1	IgA2	IgD	IgE
Propiedades físicas									
Peso molecular (kD)	146	146	165	146	970*	160	160	170	190
Semivida sérica (días)	29	27	7	16	5	6	6	–	2
Distribución anatómica									
Concentración sérica media (mg/ml)	5-12	2-6	0,5-1,0	0,2-1,0	0,5-1,5	0,5-2,0	0-0,2	0-0,4	0-0,002
Transporte a través de la placenta	+++	+	++	±	–	–	–	–	–
Transporte a través de epitelios	–	–	–	–	+	+++ [†]	+++ [†]	–	–
Difusión extravascular	+++	+++	+++	+++	±	++ [‡]	++ [‡]	+	+
Actividad funcional									
Neutralización de antígenos	++	++	++	++	++	++	++	–	–
Fijación del complemento	++	+	++	–	+++	+	+	–	–
CCDA	+	+	+	±	–	–	–	–	+
Hipersensibilidad inmediata	–	–	–	–	–	–	–	–	+++

CCDA, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo; –, ausencia de efecto; ±, ausencia de efecto o grado inapreciable; +, grado pequeño; ++, grado moderado; +++, grado intenso.

*IgM pentamérica más cadena J.

[†]Dímero.

[‡]Monómero.

TOLERANCIA INMUNITARIA

Introducción

La fisiopatología de las enfermedades inmunitarias relacionadas con la tolerancia inmunitaria es compleja y está influida por factores como la susceptibilidad genética, así como la vía, dosis o tiempo de exposición al antígeno. Muchos mecanismos biológicos comunes evitan la respuesta a alérgenos ambientales inocuos y a autoantígenos. Aunque la mayoría de los linfocitos T autorreactivos están sometidos a selección y deleción clonal en el timo, una pequeña fracción de células escapa a la periferia. Varios mecanismos de control inmunológico adicionales eliminan o inactivan las posibles células efectoras peligrosas que surgen del timo y se desplazan a la periferia (fig. 1-5). Los alérgenos entran en el cuerpo a través del tracto respiratorio y digestivo, o de la piel lesionada, y el resultado suele ser la inducción de tolerancia⁵.

Mecanismos de tolerancia central y periférica

Los procesos que constituyen la tolerancia suelen garantizar que las células efectoras inmunitarias no se activen contra los tejidos del huésped o frente a agentes inocuos. La tolerancia inmunitaria se denomina *central* cuando la respuesta se produce en los órganos linfoides primarios, como el timo, o *periférica* cuando tiene lugar en los ganglios linfáticos, las placas de Peyer, las amígdalas u otros tejidos.

Tolerancia central

Los linfocitos T experimentan el primer paso de tolerancia durante su maduración en el timo. Los linfocitos T pretímicos llegan a la región subcapsular del timo, donde proliferan. Las células en maduración se introducen más profundamente en la corteza y se adhieren a las células epiteliales corticales. Los receptores de los linfocitos T (TCR, *T cell receptors*) de los timocitos se exponen a las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) mediante estos contactos. Se produce una selección negativa por deleción de los linfocitos T autorreactivos. Los autoantígenos son presentados por células epiteliales tímicas medulares, células interdigitantes y macrófagos en la unión corticomedular. Las células que expresan CD4 o CD8 salen a continuación a la periferia.

Las células que han escapado a la selección negativa en el timo todavía se someten a control en la periferia, porque algunos linfocitos CD4⁺ autorreactivos que no son eliminados por la

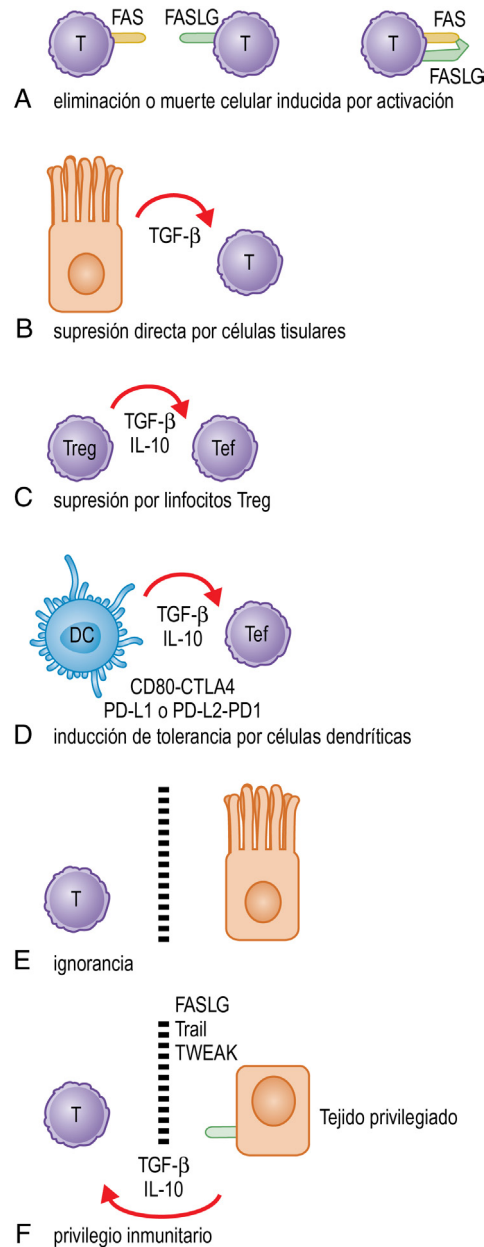


Figura 1-5 Múltiples mecanismos de tolerancia inmunitaria. **A.** Eliminación directa de células efectoras inmunitarias por expresión de ligandos inductores de muerte. **B.** Inducción directa de tolerancia en los linfocitos T por citocinas supresoras liberadas por células tisulares. **C.** Supresión de linfocitos T efectoras por linfocitos T reguladores. **D.** Inducción de tolerancia de los linfocitos T del huésped por células dendríticas inductoras de tolerancia. **E.** Ignorancia de los mecanismos efectoras debido a la separación espacial entre los linfocitos T y las células tisulares, como por la existencia de membranas basales entre el epitelio y las células inmunitarias en el asma. **F.** El privilegio inmunitario existe en ciertos sitios del organismo que pueden tolerar la introducción de antígenos sin desencadenar una respuesta inmunitaria inflamatoria. Entre estos sitios, se encuentran los ojos, la placenta y el feto, así como los testículos. Las células tisulares en estos órganos utilizan muchos mecanismos para suprimir o eliminar las células efectoras muy activadas que pueden lesionar estos tejidos. CTLA4, proteína asociada al linfocito T citotóxico 4; DC, célula dendrítica; FAS, miembro de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, miembro 6; FASLG, ligando de FAS; IL, interleucina; PD-L1, ligado 1 del receptor de muerte celular programada; PD-L2, ligado 2 del receptor de muerte celular programada; PD-1, receptor de muerte celular programada 1; T, linfocito T; Tef, linfocito T efector; TGF- β , factor de crecimiento transformante- β ; Trail, miembro 10 de la superfamilia del factor de necrosis tumoral (ligando); TWEAK, miembro 12 de la superfamilia del factor de necrosis tumoral (ligando); Treg, linfocito T regulador.

selección negativa se convierten en linfocitos T reguladores (Treg) centrales. Esos linfocitos Treg centrales circulan en la periferia como linfocitos T maduros e inhiben las respuestas inmunitarias o inflamatorias contra los autoantígenos.

Tolerancia periférica

Hay múltiples mecanismos de tolerancia inmunitaria periférica (fig. 1-5). Estos mecanismos impiden la sobreactivación del sistema inmunitario, que provocaría una inflamación tisular intensa. La estrategia fundamental de la inmunoterapia para las enfermedades alérgicas es corregir las respuestas inmunitarias disreguladas mediante la inducción de tolerancia periférica al alérgeno.

Durante la inflamación, se induce la apoptosis de las células efectoras inmunitarias por ligandos que inducen la muerte de las células vecinas. Las células efectoras inmunitarias pueden sufrir apoptosis mediante la expresión de receptores y ligandos de muerte simultáneamente. Para mantener la inflamación tisular en unos niveles bajos, las citocinas supresoras liberadas por las células tisulares inducen directamente la tolerancia en los linfocitos T efectores. Los linfocitos Treg suprimen la acción de los linfocitos T efectores. Las DC inducen la tolerancia en los linfocitos T del huésped. En el asma, la separación espacial de los linfocitos T y de las células tisulares, como la presencia de una membrana basal entre el epitelio y las células inmunitarias, produce la ignorancia de los mecanismos efectores. Las células tisulares en órganos con privilegio inmunitario utilizan muchos mecanismos para suprimir o eliminar las células efectoras muy activadas que, de lo contrario, podrían lesionar estos tejidos.

Durante la respuesta inmunitaria, los linfocitos T CD4⁺ suelen recibir señales activadas por la unión del TCR, que reconoce péptidos de antígenos específicos presentados en la superficie de las APC por las moléculas MHC de clase II. Los receptores coestimuladores, como CD28, CD2 y el coestimulador inducible (ICOS) reconocen ligandos como las proteínas B7, CD80, CD96, antígeno asociado a la función linfocítica 3 (LFA-3) y ligando de ICOS (ICOSL) expresados en la superficie de las APC. Estos receptores coestimuladores contribuyen a la activación del linfocito T. Cuando los linfocitos T reciben estímulos sólo a través del TCR, sin ninguna unión a receptores coestimuladores, entran en un estado de ausencia de respuesta. Este estado se ha denominado *anergia del linfocito T*.

Células y moléculas efectoras inmunitarias

Linfocitos T reguladores

Aunque hay varios tipos de células que contribuyen a establecer la tolerancia inmunitaria, los linfocitos T reguladores (Treg) CD4⁺FOXP3⁺ desempeñan un papel central en el control inmunitario en la periferia. Se han descrito dos categorías amplias de linfocitos Treg: los linfocitos Treg que aparecen de forma natural y los linfocitos T inducidos por antígenos que secretan citocinas inhibitorias, como IL-10 y TGF-β. En las enfermedades alérgicas, el balance entre los linfocitos Treg específicos de alérgeno y los linfocitos Th2 cooperadores favorecedores de la enfermedad parece determinar si se produce una respuesta inmunitaria alérgica o sana. En personas sanas, los linfocitos Treg predominantes son específicos de alérgenos ambientales comunes, lo que indica un estado de tolerancia natural.

Factor de crecimiento transformante-β (TGF-β)

El TGF-β se asocia con la resolución de las respuestas inmunitarias y la inducción de poblaciones de linfocitos Treg (tabla 1-3). Sin embargo, los efectos del TGF-β en las enfermedades alérgicas son complejos, con evidencia tanto de inhibición como de favorecimiento de la enfermedad. El TGF-β puede inhibir las respuestas Th2 humanas in vitro. En un modelo murino, la sobreexpresión del TGF-β en linfocitos T CD4⁺ específicos de la ovoalbúmina abolió la hiperreactividad de la vía aérea y la inflamación de la vía aérea inducida por linfocitos Th2 específicos de la ovoalbúmina.

Por otra parte, en un modelo murino que presentaba propiedades de asma crónica, el bloqueo del TGF-β redujo de forma significativa el depósito de matriz extracelular peribronquial, la proliferación de células musculares lisas en la vía aérea y la producción de moco, sin afectar a la inflamación establecida de la vía aérea ni a la producción de citocinas Th2. El TGF-β1 puede estar implicado en un mecanismo de retroalimentación negativa para controlar la inflamación de la vía aérea y la reparación de las vías aéreas asmáticas, mediante la inducción de la remodelación y la fibrosis para exagerar el desarrollo de la enfermedad en el ser humano.

TABLA 1-3 Funciones de la interleucina-10 y del factor de crecimiento transformante- β

Tipo celular	IL-10	TGF- β
Células dendríticas	Inhibe la maduración de las DC, reduciendo la expresión de MHC de clase II y de ligando coestimulador Inhibe la secreción de citocinas proinflamatorias Inhibe la función de la APC para la inducción de la proliferación de linfocitos T y la producción de citocinas (Th1 y Th2)	Estimula el desarrollo de las células de Langerhans Inhibe la maduración de las células dendríticas y la presentación de antígenos Disminuye la expresión de Fc ϵ RI en las células de Langerhans
Linfocitos T	Suprime los linfocitos Th1 y Th2 específicos de alérgeno Bloquea la vía coestimuladora B7/CD28 en los linfocitos T	Estimula la supervivencia de los linfocitos T Inhibe la proliferación, diferenciación y función efectora, incluidos los linfocitos Th1 y Th2 específicos de alérgenos Estimula la estirpe Th17
Linfocitos B e inmunoglobulina E	Aumenta la supervivencia Favorece la producción de Ig, incluida la IgG4 Suprime la IgE específica de alérgeno	Inhibe la proliferación Induce la apoptosis de linfocitos B inmaduros o vírgenes Inhibe la mayoría de los cambios de clase de Ig Factor de cambio para IgA Suprime la IgE específica de alérgeno
Tregs CD25 ⁺	Efecto indirecto sobre la producción	Aumenta la expresión de FOXP3 Estimula la producción en la periferia Posibles efectos sobre la homeostasis
Tregs secretores de IL-10	Estimula la inducción de Tregs secretores de IL-10	Puede estimular la síntesis de IL-10
Monocitos y macrófagos	Inhibe la producción de citocinas proinflamatorias y la presentación de antígenos	Inhibe las funciones basurero y efectoras, incluida la producción de citocinas proinflamatorias y la presentación de antígenos Estimula la quimiotaxis
Eosinófilos	Inhibe la supervivencia y la producción de citocinas	Quimiotáctico
Mastocitos	Inhibe la activación de los mastocitos, incluida la producción de citocinas	Estimula la quimiotaxis Efectos variables sobre otras funciones Puede inhibir la expresión de Fc ϵ R (receptor 1)
Neutrófilos	Inhibe la producción de quimiocinas y de citocinas proinflamatorias	Quimiotáctico potente

APC, célula presentadora de antígeno; DC, células dendríticas; Fc ϵ R, receptor del fragmento Fc de IgE; FOXP3, proteína P3 con dominio Forkhead; Ig, inmunoglobulina; IL, interleucina; MHC, complejo principal de histocompatibilidad; TGF- β , factor de crecimiento transformante- β ; Th, subgrupo de linfocitos T cooperadores; Treg, subgrupo de linfocitos T reguladores.

Interleucina-10 (IL-10)

La IL-10 interviene en el control de la alergia y el asma. La IL-10 inhibe muchas células efectoras y procesos patológicos, y sus concentraciones se correlacionan inversamente con la incidencia y gravedad de la enfermedad. La IL-10 se sintetiza por una amplia gama de tipos celulares, incluidos los linfocitos B, monocitos, DC, linfocitos citolíticos y linfocitos T. Inhibe la producción de citocinas proinflamatorias y la activación de los linfocitos Th1 y Th2, lo que probablemente se debe a los efectos de la IL-10 sobre las APC y sus efectos directos sobre la función de los linfocitos T (tabla 1-3).

La concentración de IL-10 se correlaciona inversamente con la incidencia y gravedad de la enfermedad asmática a nivel pulmonar. Además, la concentración de IL-10 se correlaciona inversamente con la reactividad en la prueba de punción cutánea a los alérgenos. Los apicultores, que sufren numerosas picaduras de abeja y presentan una tolerancia natural al alérgeno del veneno de abeja, tienen una respuesta elevada de IL-10. La IL-10 y los linfocitos Treg y Breg productores de IL-10 desempeñan funciones esenciales en la tolerancia inmunitaria a los alérgenos. Además, se ha demostrado la intervención de los linfocitos Treg y Breg en muchos trastornos autoinmunitarios, el trasplante de órgano y la tolerancia tumoral⁶.

CITOCINAS Y QUIMIOCINAS EN LA INFLAMACIÓN ALÉRGICA

Citocinas en la inflamación alérgica

Interleucina-4 (IL-4)

Además de los linfocitos T cooperadores, la IL-4 se produce en los basófilos, linfocitos citolíticos, mastocitos ILC2 y eosinófilos (tabla 1-4). La IL-4 induce un cambio de isotipo de inmunoglobulina

TABLA 1-4 Fuentes de interleucinas IL-4 e IL-13

Fuente celular	IL-4	IL-13
Linfocitos T cooperadores		
Linfocitos T vírgenes	No	No
Linfocitos T cooperadores foliculares (Tfh)	Sí	No
Linfocitos Th2	Sí	Sí
Linfocitos T citolíticos (NK)	Sí	Sí
Basófilos	Sí	Sí
Eosinófilos	Sí	Sí
Mastocitos	Sí	Sí
Células linfoides innatas tipo 2 (ILC2)	Sí	Sí

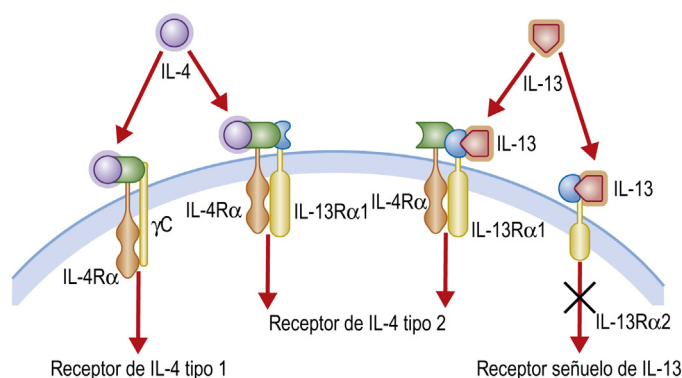


Figura 1-6 Receptores de IL-4 e IL-13. Los receptores de IL-4 tipo 1 son heterodímeros de IL-4Rα que interactúan con la cadena γ C compartida y solo se unen a IL-4. Su expresión específica en la mayoría de los linfocitos T cooperadores y los mastocitos hace que estas células solo respondan a IL-4. Los receptores tipo 2 pueden unirse tanto a IL-4 como a IL-13. Presentan una expresión más amplia y constan de heterodímeros de IL-4Rα e IL-13Rα1. Además, la IL-13 puede unirse a IL-13Rα2, que carece de dominio citoplásmico, por lo que actúa como receptor señuelo. IL, interleucina.

de IgM a IgE. La IL-4 tiene influencias importantes sobre el crecimiento, diferenciación y supervivencia de los linfocitos T. Como se comenta más adelante, la IL-4 establece la diferenciación de los linfocitos Th0 vírgenes en el fenotipo Th2.

Otra actividad importante de la IL-4 es su capacidad de inducir la expresión de la molécula de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1) en las células endoteliales. Esto aumenta la adhesividad del endotelio a los linfocitos T, eosinófilos, basófilos y monocitos, pero no a los neutrófilos, lo que es característico de las reacciones alérgicas. Los receptores de IL-4 están presentes en los mastocitos, donde estimulan la expresión del receptor de IgE, junto con la expresión de la enzima leucotrieno C₄ (LTC₄) sintasa. Los receptores funcionales de IL-4 son heterodímeros que constan de la cadena IL-4Rα en interacción con la cadena γ compartida o con la cadena IL-13Rα1 (fig. 1-6). Este uso compartido de la cadena IL-4Rα por la IL-4 y la IL-13, así como la activación por esta cadena de la proteína de señalización STAT6, explican muchas de las actividades biológicas comunes de ambas citocinas.

Interleucina-5 (IL-5)

La IL-5 es la eosinofiloipoietina más importante y también puede inducir la diferenciación de los basófilos. Además de estimular la producción de los eosinófilos, la IL-5 es quimiotáctica para los eosinófilos y activa los eosinófilos maduros, induciendo la secreción y potenciando su citotoxicidad. La IL-5 estimula la acumulación de eosinófilos mediante su capacidad de potenciar las respuestas a las quimiocinas y las $\alpha_4\beta_2$ integrinas en los eosinófilos, lo que estimula su adherencia a las células endoteliales que expresan VCAM-1. La IL-5 prolonga la supervivencia de los eosinófilos al bloquear la apoptosis.

Interleucina-9 (IL-9)

La fuente principal de IL-9 es la población de linfocitos T cooperadores, incluidos los linfocitos Th2. Una cantidad adicional procede de los mastocitos ILC2 y los eosinófilos. La IL-9

contribuye a las respuestas alérgicas mediadas por mastocitos mediante su capacidad de estimular la producción de proteasas, citocinas inflamatorias y quimiocinas de los mastocitos. Además, la IL-9 activa los mastocitos para responder a los alérgenos aumentando su expresión de FcεRIα. La IL-9 actúa sinérgicamente con la IL-4 para aumentar la producción de IgE y la diferenciación de los linfocitos B de memoria. Esta misma sinergia incrementa la producción de IL-5, lo que da lugar a un aumento y maduración de los precursores inmaduros de eosinófilos. La IL-9 actúa sobre las células epiteliales de la vía aéreas mediante la inducción de factores quimiotácticos de linfocitos T y de eosinófilos, como CCL11 (eotaxina), CCL2 (MCP-1), CCL3 (MIP-1α) y CCL7 (MCP-3).

Interleucina-13 (IL-13)

La IL-13 es homóloga con la IL-4 y comparte muchas de sus actividades biológicas sobre las células fagocíticas mononucleares, células endoteliales, células epiteliales y linfocitos B. Por tanto la IL-13 induce un cambio de isotipo de IgE y la expresión de VCAM-1. Las actividades biológicas de IL-4 e IL-13 se distinguen además por sus diferentes orígenes celulares (tabla 1-4). Cuando la IL-13 actúa a través de su mecanismo hormonal, provoca la hipersecreción de moco y una hiperreactividad inespecífica de la vía aérea, y su expresión da lugar a la metaplasia característica de la vía aérea, con la sustitución de las células epiteliales por células caliciformes. La importancia de la IL-13 en las formas de asma asociadas a una expresión intensa de IL-13 se ha visto respaldada por la eficacia de las terapias dirigidas contra la IL-13 en este endotipo.

Interleucina-25 (IL-25)

La IL-25 es un miembro de la familia IL-17 (IL-17E), pero debido a su espectro específico de actividades, se le ha asignado esta nomenclatura especial. La unión de la IL-25 se produce a través de un complejo heterodímero compuesto por IL-17RB e IL-17RA⁷. Su origen principal son las células epiteliales. La producción de IL-25 por las células epiteliales lesionadas es una señal inmunitaria innata importante que dirige la desviación inmunitaria Th2 hacia la subsiguiente respuesta inmunitaria adaptativa. La IL-25 también estimula la liberación de IL-4, IL-5 e IL-13 a partir de los linfocitos Th2 pero, como dato importante, también estimula la secreción de IL-5 e IL-13 a partir de las células linfoides innatas de tipo 2 (ILC2).

Interleucina-33 (IL-33)

La IL-33 es un miembro de la superfamilia de la IL-1 (en la que se designa IL-1F11), cuya señal se transmite a través de una proteína relacionada con el receptor de IL-1 (denominada originalmente ST2) y su correceptor IL-1RAcP⁸.

La IL-33 se expresa principalmente en las células epiteliales bronquiales y otras fuentes adicionales son los fibroblastos y las células musculares lisas. También puede inducirse en los fibroblastos pulmonares y dérmicos, los queratinocitos, las DC activadas y los macrófagos. Los receptores de IL-33 se expresan en los linfocitos T (específicamente, en las células similares a Th2), los macrófagos, las células madre hematopoyéticas, los eosinófilos, los basófilos, los mastocitos, las células ILC2 y los fibroblastos. Como ya se ha descrito, la IL-33 aumenta la secreción de citocinas por los linfocitos Th2 y, al igual que la IL-25, induce la secreción de IL-5 e IL-13 por las células ILC2.

Linfopoyetina estromal tímica (TSLP)

La TSLP (de *thymic stromal lymphopoietin*) es otro contribuyente importante a la desviación inmunitaria Th2⁹. La TSLP la expresan las células epiteliales cutáneas, intestinales y pulmonares, y activa las DC residentes para estimular la producción de citocinas Th2 por parte de los linfocitos T efectoros involucrados. Se observan concentraciones elevadas de TSLP en los queratinocitos de pacientes con dermatitis atópica y en los pulmones de pacientes asmáticos. El receptor de TSLP es un heterodímero compuesto por un receptor específico de TSLP único y por la cadena IL-7Rα (CD127). Los receptores de TSLP se expresan sobre todo en las DC, pero su expresión en los mastocitos, linfocitos Th2 y células ILC2 también estimula la secreción de las citocinas Th2.

El papel de la IL-25, IL-33 y TSLP a la hora de estimular un medio asociado a Th2 se resume en la figura 1-7. En este modelo, el epitelio lesionado tiene un papel central a la hora de dirigir la inflamación alérgica mediante su capacidad de producir estas citocinas. La TSLP actúa principalmente sobre las DC para estimularlas a inducir un proceso similar a Th2. Además,

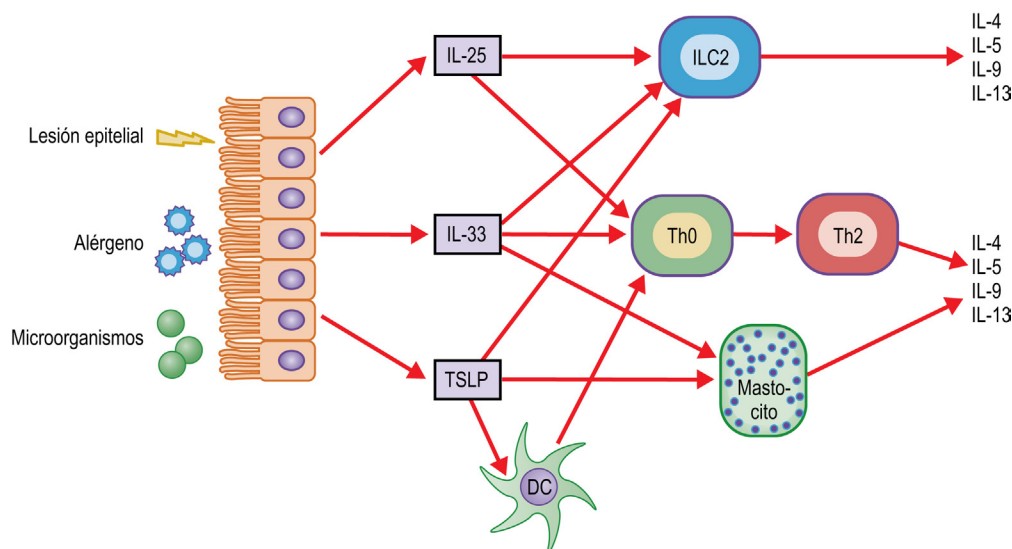


Figura 1-7 Citocinas derivadas del epitelio en la diferenciación Th2 y la inflamación alérgica. Las interleucinas IL-25 e IL-33, así como la linfopoyetina estromal tímica (TSLP) se producen en el epitelio lesionado y desempeñan papeles cruciales a la hora de dirigir la expresión de las citocinas Th2. La TSLP actúa sobre las células dendríticas para dirigir la estimulación de la diferenciación de los linfocitos T vírgenes en linfocitos Th2. Por el contrario, la IL-25 y la IL-33 actúan directamente sobre los linfocitos T vírgenes para favorecer la desviación inmunitaria Th2. Además, estas tres citocinas pueden generar un medio citocínico Th2 independiente del sistema inmunitario adaptativo. La TSLP y la IL-33 inducen el repertorio completo de secreción de citocinas Th2 a partir de los mastocitos. De forma similar, la IL-25, la TSLP y la IL-33 actúan sobre las células linfocíticas innatas tipo 2 (ILC2) para dirigir su secreción más restringida de IL-5 e IL-13.

tanto la IL-25 como la IL-33 actúan directamente sobre los mastocitos para dirigir su repertorio de citocinas asociadas a Th2. Aún más importante es que la IL-25, la TSLP y la IL-33 actúan sobre las células ILC2 para aumentar su producción selectiva de IL-5 e IL-13. Estas acciones sobre las células ILC2 y los mastocitos pueden producirse de forma independiente de la exposición continua a alérgenos, lo que sugiere un mecanismo para la perpetuación de la inflamación alérgica de forma independiente de los alérgenos.

Quimiocinas en las enfermedades alérgicas

Asma

El asma es una enfermedad pulmonar inflamatoria crónica que se caracteriza por inflamación de la vía aérea, hipersecreción de moco e hiperreactividad bronquial. El infiltrado inflamatorio celular en el asma está compuesto por eosinófilos, linfocitos, mastocitos y, en grado variable, basófilos y neutrófilos.

La exposición de la vía aérea a proteasas de alérgenos comunes, como ácaros y mohos, altera la integridad epitelial de la vía aérea e induce la producción epitelial de TSLP (fig. 1-8). La TSLP aumenta el número de basófilos, prolonga la supervivencia de los eosinófilos e incrementa la producción de CCL2, CXCL1 y CXCL8 por los eosinófilos. Otras dos citocinas epiteliales, la IL-25 y la IL-33, también se producen por la exposición a alérgenos o la lesión epitelial. La IL-25 y la IL-33 aumentan la producción de TSLP por las células epiteliales y los mastocitos, inducen la liberación por los mastocitos de IL-4, IL-5, IL-13, CCL1 y CXCL8, estimulan la supervivencia de los eosinófilos y potencian la producción de CCL2 y CCL3 por los eosinófilos. Los basófilos activados liberan IL-4, IL-13, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) y CCL3, así como de histamina y leucotrieno C_4 (LTC_4), que provoca vasodilatación y aumenta la permeabilidad vascular. Los eosinófilos activados sintetizan IL-3, IL-4, IL-5, factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), LTC_4 , factor activador plaquetario (PAF), CCL3, CCL5 y CCL11. Además de producir triptasa y quimasa, los mastocitos activados son una fuente significativa de histamina, mediadores lipídicos (LTB_4 , PGD_2), citocinas (IL-3, IL-5, IL-13, IL-6, IL-10, TNF- α , GM-CSF) y quimiocinas (CCL1, CCL2, CCL3, CCL5, CCL17, CCL22, CXCL8).

La activación y diferenciación de los linfocitos T vírgenes en linfocitos Th2 están marcadas por la disminución de la expresión de L-selectina y de CCR7, así como por la aparición de

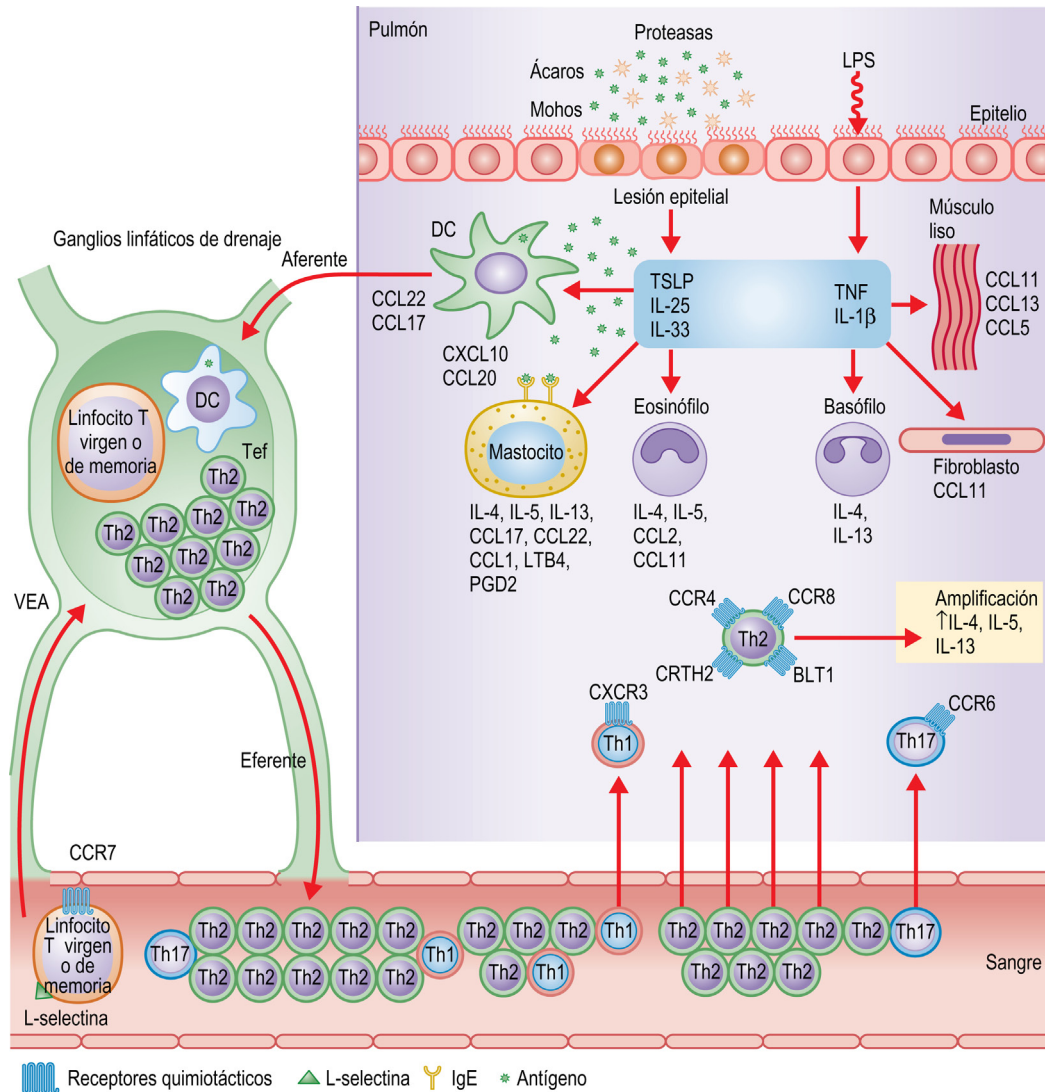


Figura 1-8 Quimiocinas y asma. El asma se caracteriza por la infiltración del tejido pulmonar con linfocitos T cooperadores tipo 2 (Th2) productores de IL-4, IL-5 e IL-13. Las proteasas de alérgenos alteran la integridad epitelial de la vía aérea e inducen la linfopoyetina estromal tímica (TSLP), IL-25 e IL-33, mientras que la activación del TLR provoca la producción de IL-1 β y TNF. Estas citocinas aumentan la producción y liberación de quimiocinas CC y de citocinas Th2 por las células musculares lisas, los mastocitos, los eosinófilos y los basófilos. Las células presentadoras de antígenos activadas se dirigen a los ganglios linfáticos de drenaje y estimulan la producción de células Th2, que llegan a los pulmones y liberan más citocinas Th2, lo que amplifica la respuesta alérgica pulmonar. LPS, lipopolisacárido; VEA, vénula de endotelio alto.

CCR4, CCR8, CRTh2 y el receptor BLT1 del leucotrieno B₄ (LTB₄). Estos receptores permiten que los linfocitos Th2 se desplacen a favor del gradiente de concentración en respuesta a CCL17, CCL22, CCL1, prostaglandina D₂ (PGD₂), y LTB₄, mediadores liberados por las DC y mastocitos activados. La IL-4 y la IL-13 inducen a los macrófagos pulmonares, las DC, las células epiteliales y las células endoteliales a producir CCL11, CCL24, CCL26, CCL1, CCL17 y CCL22, lo que amplifica la respuesta inflamatoria alérgica al atraer más eosinófilos y linfocitos Th2.

Dermatitis atópica

La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria crónica pruriginosa de la piel en la que los linfocitos T CD4⁺ de memoria, subgrupos de células dendríticas (DC), eosinófilos y mastocitos infiltran las áreas perivasculares, subepidérmicas e intraepidérmicas. Varias quimiocinas presentan una expresión aberrante en la piel de pacientes con dermatitis atópica y ayudan a reclutar el infiltrado inflamatorio en este trastorno. Entre ellas, se incluyen los ligandos de CCR2 y CCR3 (CCL13, CCL11 y CCL26) para el reclutamiento de eosinófilos y mastocitos, los ligandos de

CCR3 y CCR8 (CCL22 y CCL1) para el reclutamiento de linfocitos Th2, así como el ligando de CCR10 (CCL27) para la entrada de linfocitos T en la epidermis y CCL18.

La fisiopatología de la dermatitis atópica comienza con un prurito intenso y la lesión mecánica causada por el rascado crónico (fig. 1-9). El traumatismo mecánico puede activar directamente los mastocitos, que liberan histamina, neuropéptidos, proteasas, cininas y citocinas. Muchos de estos mediadores aumentan aún más el prurito. Además, las concentraciones de TSLP aumentan de forma aguda en la piel después del traumatismo mecánico. La TSLP induce la activación de DC y la producción de CCL17 y CCL22 por las DC.

El tráfico de linfocitos T de memoria a la piel requiere el antígeno linfocítico cutáneo (CLA, *cutaneous lymphocyte antigen*), que interactúa con la E-selectina en el endotelio inflamado e inicia el rodamiento. Las moléculas de tráfico que se expresan en mayor cantidad por los linfocitos T aislados de piel sana son CLA, CCR4 y CCR6 (>80-90%) y, en menor medida, CCR8 (50%). Mientras que los ligandos de CCR6 y CCR8 están aumentados en la inflamación, las células

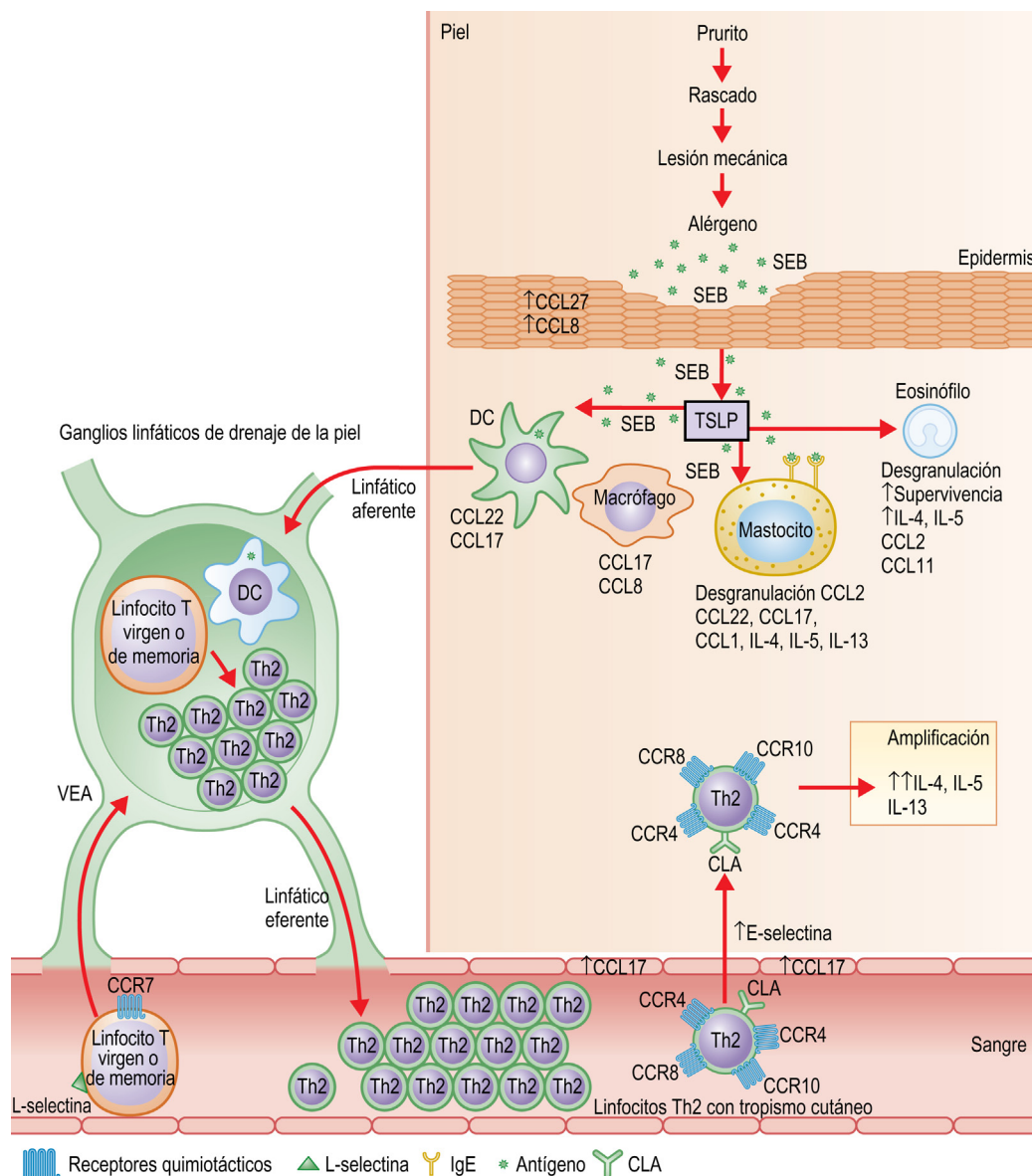


Figura 1-9 Quimiocinas y dermatitis atópica. La dermatitis atópica comienza con un prurito intenso, rascado crónico y lesión mecánica de la piel. El traumatismo mecánico provoca la liberación por los mastocitos de citocinas Th2 y quimiocinas CC, y aumenta la producción local de TSLP, mientras que la pérdida de la función normal de barrera aumenta la exposición a los alérgenos y a la enterotoxina B estafilocócica (SEB). Las células dendríticas activadas por TSLP viajan a los ganglios linfáticos de drenaje y estimulan la diferenciación de los linfocitos Th2. Los linfocitos Th2 llegan a la piel y liberan citocinas Th2, lo que amplifica la respuesta alérgica en la piel. VEA, vénula de endotelio alto.

endoteliales cutáneas y los queratinocitos expresan de forma constitutiva CCL17 (uno de los ligandos de CCR4) y CCL27 (único ligando conocido de CCR10), respectivamente.

Las lesiones de eczema son el sello de la dermatitis atópica y las lesiones de dermatitis de contacto alérgica se inducen por la apoptosis de queratinocitos, relacionada con el IFN- γ , la interacción Fas-ligando de Fas, el TNF- α , el inductor débil de la apoptosis relacionado con el TNF (TWEAK) y la IL-32^{10,11}.

BIOLOGÍA DE LAS CÉLULAS INMUNITARIAS

Linfocitos T

Dos clases de linfocitos T α/β que tienen los correceptores CD4 o CD8 intervienen en respuestas inmunitarias adaptativas. Los linfocitos T CD4⁺ suelen denominarse linfocitos T cooperadores (Th, *T helper*) porque activan y dirigen otras células inmunitarias. También hay poblaciones de linfocitos T reguladores (Treg) CD4⁺ que modulan las respuestas inmunitarias. Los linfocitos T CD4⁺ reconocen los antígenos presentados por moléculas MHC de clase II en las APC, como células dendríticas, linfocitos B y macrófagos. Los antígenos proteicos exógenos son captados por las APC y procesados en proteínas en el interior de vesículas endocíticas, que se presentan en la superficie celular unidas a moléculas MHC clase II. Los linfocitos T citotóxicos (CTL, *cytotoxic T cells*) CD8⁺ reconocen los antígenos presentados por las moléculas MHC de clase I. Estas moléculas están presentes en la superficie de todas las células nucleadas. Sus funciones citotóxicas se llevan a cabo por la liberación de moléculas efectoras preformadas y por interacciones de moléculas de la superficie celular.

Los linfocitos T CD4⁺ activados por el antígeno pueden diferenciarse en células efectoras, cada una de las cuales tiene propiedades funcionales distintas conferidas por el patrón de citocinas que secretan (fig. 1-10)¹². Los linfocitos T *cooperadores tipo 1* (Th1) son un subgrupo de linfocitos T CD4⁺ que secretan IFN- γ , mientras que los linfocitos T *cooperadores tipo 2* (Th2) producen IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 e IL-13. Los linfocitos T *cooperadores tipo 17* (Th17) producen IL-17A, IL-17F e IL-22. Los linfocitos Treg producen IL-10 y TGF- β 1, aparecen de forma natural e inducida, suprimen la diferenciación de los linfocitos T y la activación de las APC, y no se consideran células efectoras. Los linfocitos Th1 estimulan unas respuestas inmunitarias celulares intensas, sobre

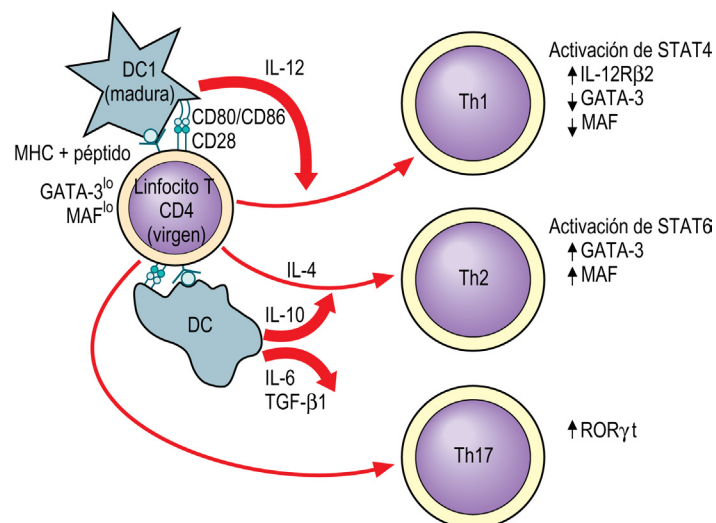


Figura 1-10 Producción de linfocitos T cooperadores tipos 1, 2 y 17 (Th1, Th2 y Th17) a partir de un linfocito T CD4⁺ virgen. Un linfocito T CD4⁺ virgen no secreta citocinas y tiene unos niveles de expresión bajos de los factores de transcripción GATA-3 y MAF. La diferenciación a lo largo de la vía Th1, Th2 o Th17 es desencadenada por la estimulación mediante el antígeno presentado al receptor del linfocito T en el contexto del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) por la célula presentadora de antígeno (APC) apropiada y por una segunda señal proporcionada por la unión de las moléculas coestimuladoras CD80/CD86 y CD28. Las células dendríticas (DC) son las APC claves para los linfocitos T vírgenes. Las que producen interleucina-10 (IL-10) favorecen la diferenciación Th2 y las que producen interleucina-12 (IL-12) estimulan la diferenciación Th1. Los linfocitos Th17 pueden producirse en presencia de interleucina-6 (IL-6) y del factor de crecimiento transformante- β 1 (TGF- β 1), supuestamente producido por las DC.

todo contra patógenos intracelulares. Los linfocitos Th2 se producen en respuestas inmunitarias que requieren un componente humoral intenso y en las respuestas antiparasitarias. Los Th17 intervienen en funciones cruciales de defensa del huésped en las superficies mucosas.

Las citocinas son los principales factores que influyen en la producción de linfocitos Th CD4⁺ y se consideran la tercera señal en la diferenciación de dichos linfocitos⁶. El IFN- γ y la IL-12 estimulan la inducción de los linfocitos Th1. La IL-4 dirige la producción de linfocitos Th2 mediante una acción directa sobre los linfocitos T CD4⁺. La IL-13 está implicada en la inducción de los linfocitos Th2 por un mecanismo desconocido, aunque no por efectos directos sobre los linfocitos CD4⁺. La IL-6, IL-1 β , TGF- β 1 y, en algunas situaciones, la IL-23 estimulan el desarrollo de los Th17.

En el tejido linfoide secundario, un linfocito T virgen se diferencia en una célula efectora. En comparación con los linfocitos T vírgenes, las células efectoras no requieren la coestimulación para activarse, lo que permite que estas células respondan a los antígenos al instante para producir niveles elevados de citocinas y quimiocinas, que a continuación dirigen la respuesta inmunitaria. La mayoría de los linfocitos T CD4⁺ efectoras activados mueren después de una respuesta inmunitaria por el proceso de muerte celular inducida por activación, pero un subgrupo de linfocitos CD4⁺ persistirán como células de memoria durante toda la vida del huésped. Los linfocitos T CD4⁺ de memoria persisten en los órganos linfoides como células de memoria centrales y en los tejidos no linfoides como células de memoria efectoras. Los linfocitos T de memoria efectoras responden con rapidez a las exposiciones repetidas a antígenos, mientras que los linfocitos T de memoria centrales se movilizan más despacio.

Linfocitos B

La respuesta inmunitaria humoral se produce por los linfocitos B. Los linfocitos B maduros expresan una inmunoglobulina en su superficie celular, que constituye el receptor de linfocito B (BCR) específico de antígeno. El BCR es un complejo molecular constituido por regiones de unión a antígeno o variables (V). Esta región de la proteína es distinta entre las inmunoglobulinas, lo que permite a cada anticuerpo unirse a cualquier estructura extraña que el individuo pueda encontrarse. Para generar este repertorio diverso de inmunoglobulinas, durante el desarrollo en la médula ósea, los linfocitos B experimentan una recombinación del ácido desoxirribonucleico (ADN) de las regiones de variabilidad (V), de diversidad (D) y de unión (J) de las cadenas ligeras y pesadas de la inmunoglobulina. La región invariante o constante del anticuerpo está especializada para realizar distintas funciones efectoras en el sistema inmunitario después de la secreción del anticuerpo. Hay cinco formas principales de región constante: IgM, IgD, IgG, IgE e IgA. El BCR en la forma unida a membrana reconoce y se une al antígeno y transmite señales de activación a la célula.

Los linfocitos B vírgenes recirculan por los tejidos linfoides periféricos hasta que se unen a un antígeno específico mediante la inmunoglobulina de superficie y se activan (es decir, señal 1). La mayoría de las respuestas de anticuerpos, incluidas las respuestas de anticuerpos a antígenos proteicos, requieren la ayuda de linfocitos T específicos del antígeno. El antígeno unido a la inmunoglobulina de superficie se interioriza, se procesa, forma un complejo con las moléculas del MHC de clase II y se presenta en la superficie celular. Los linfocitos T CD4⁺ activados previamente que reconocen el complejo péptido-MHC de clase II en el linfocito B proporcionan la segunda señal para la activación. Las citocinas secretadas por los linfocitos T cooperadores CD4⁺ durante la activación del linfocito B regulan qué regiones constantes de la cadena pesada de inmunoglobulina se seleccionarán durante la recombinación de cambio de clase para llevar a cabo del mejor modo posible las funciones de la respuesta inmunitaria específica. Las respuestas Th2 a los alérgenos estimulan la activación de los linfocitos B y dan lugar a concentraciones elevadas de IgE específica frente al alérgeno.

Células linfoides innatas tipo 2

Recientemente, se han identificado poblaciones de células linfoides que carecen de receptores de antígenos reordenados, que se denominan *células linfoides innatas* (ILC, *innate lymphoid cells*). Estas poblaciones de ILC pueden dividirse en tres grupos, basados en sus propiedades fenotípicas y funcionales compartidas como linfocitos T. Las ILC tipo 1 (ILC1) expresan constitutivamente T-bet y son capaces de producir IFN- γ cuando se activan. Las ILC tipo 2 (ILC2) expresan constitutivamente GATA-3 y, en respuesta a la estimulación con IL-25, IL-33 y TSLP producen IL-5 e IL-13. Las ILC tipo 3 (ILC3) expresan constitutivamente ROR- γ y, en respuesta a la IL-1 β e IL-23 producen IL-17, IL-22 e IFN- γ ¹³. Las ILC2 parecen controlar el ambiente de las mucosas

mediante la producción de citocinas y la inducción de quimiocinas que reclutan poblaciones celulares adecuadas para estimular el desarrollo de Th2.

Células dendríticas presentadoras de antígenos

Las células dendríticas (DC, *dendritic cells*) son las células presentadoras de antígeno más importantes presentes en todo el cuerpo y su característica principal es su potencial excepcional de generar una respuesta inmunitaria primaria y la sensibilización frente a los antígenos. Las DC determinan el proceso de polarización celular que produce linfocitos Th1 (que sintetizan sobre todo IFN- γ), linfocitos Th2 (que sintetizan sobre todo IL-4, IL-5 e IL-13), linfocitos Th17 (que sintetizan sobre todo IL-17) y linfocitos T reguladores (Treg) (que sintetizan sobre todo IL-10 y TGF- β). Estas células también se caracterizan por su capacidad de producir respuestas efectoras continuas que son cruciales para mantener la inflamación alérgica. En el ser humano, las DC circulantes pueden dividirse en dos grupos: 1) células dendríticas mieloides (mDC) y 2) células dendríticas plasmocitoides (pDC). Ambos subgrupos expresan un repertorio diferente de TLR y presentan un panel diverso de citocinas tras la estimulación microbiana. Las mDC expresan selectivamente TLR2-6 y -8 y responden a infecciones bacterianas y víricas produciendo grandes cantidades de IL-12. En contraste, las pDC expresan constitutivamente TLR7 y TLR9 asociado a endosoma, y son las principales productoras de interferones tipo 1 en el ser humano¹⁴.

Mastocitos

Los mastocitos están presentes en todos los tejidos conjuntivos y las superficies mucosas. Son especialmente prominentes en la interfase con el entorno externo, como la piel, el tracto respiratorio, la conjuntiva y el tracto digestivo. Los mastocitos contribuyen al mantenimiento de la homeostasis tisular y tienen papeles destacados en la reparación de las heridas, la revascularización y las respuestas protectoras frente a la infección bacteriana y los envenenamientos. Su activación «errónea» por alérgenos contribuye al desarrollo de síntomas alérgicos.

El mecanismo mejor estudiado de activación de los mastocitos y el que se considera más relevante para la enfermedad alérgica es la activación mediada a través del receptor de IgE de alta actividad Fc ϵ RI. La señalización dependiente de IgE *in vivo* se inicia cuando un alérgeno multivalente se une a una IgE específica del alérgeno unida a su vez a la cadena Fc ϵ RI α . La activación dependiente de IgE del mastocito induce la hinchazón de los gránulos, la disolución de los cristales y la fusión de los gránulos. Esta secuencia se sigue de la exocitosis con liberación de mediadores al espacio extracelular, proceso denominado desgranulación anafiláctica. Además de los mediadores derivados de los gránulos almacenados, los metabolitos recién formados del ácido araquidónico también se liberan a partir de los mastocitos después de la activación dependiente de IgE (tabla 1-5).

Basófilos

Los granulocitos basófilos se desarrollan en la médula ósea y se liberan a la circulación como células terminales maduras que representan menos del 1% de los leucocitos sanguíneos. Los basófilos desempeñan un papel crucial en la enfermedad alérgica al infiltrar los sitios de inflamación alérgica y liberar mediadores y citocinas que perpetúan las reacciones de hipersensibilidad de tipo I (inmediata). Los episodios de desgranulación que provoca la liberación de estos mediadores se preceden de la interacción del alérgeno con moléculas IgE específicas unidas a los receptores de IgE de alta afinidad en la superficie de estas células. Esta activación dependiente de IgE también provoca la producción de citocinas inmunomoduladoras. En particular, los basófilos son una fuente significativa de IL-4 e IL-13, dos citocinas Th2, cuya expresión es característica de las lesiones alérgicas y que ahora se consideran componentes cruciales en la patogenia de la enfermedad alérgica.

Eosinófilos

Los eosinófilos son granulocitos derivados de la médula ósea que desempeñan un papel fisiopatológico importante en una amplia gama de enfermedades, como el asma y las enfermedades alérgicas relacionadas, así como en las infecciones parasitarias por helmintos. Los eosinófilos son especiales entre los leucocitos circulantes por su prodigiosa capacidad de producir diversos mediadores, como proteínas de gránulos, citocinas, lípidos, productos oxidativos y enzimas (tabla 1-6). Los eosinófilos expresan receptores que reconocen la porción Fc de varias inmunoglobulinas (FcR). Las microesferas recubiertas con IgA o IgA secretora (sIgA) inducen la

TABLA 1-5 Medidores autacoides clásicos, preformados y recién sintetizados y proteasas de los mastocitos humanos, con ejemplos de sus efectos biológicos

Mediador	Actividad
Histamina (almacenada)	Broncoconstricción; edema tisular; ↑ permeabilidad vascular; ↑ secreción de moco; ↑ proliferación fibroblástica; ↑ síntesis de colágeno; ↑ proliferación de células endoteliales, diferenciación y activación de células dendríticas
Heparina (almacenada)	Anticoagulante; mediador de la matriz de almacenamiento; secuestra factores de crecimiento; activación de fibroblastos; migración de células endoteliales
Triptasa (almacenada)	Degrada los alérgenos respiratorios y la IgE unida; genera C3a y bradicinina; degrada los neuropéptidos; activación de TGF-β; aumenta la frecuencia cardíaca basal y la contractilidad del MLVA; ↑ proliferación de fibroblastos y la síntesis de colágeno; expresión epitelial de ICAM-1 y liberación de CXCL8; potenciación de la liberación de histamina por los mastocitos; reclutamiento de neutrófilos
Quimasa (almacenada)	↑ secreción de moco; degradación de la MEC, procesamiento del procolágeno I; convierte la angiotensina I en angiotensina II; ↓ adhesión de linfocitos T al músculo liso de la vía aérea; activa la IL-1β, degrada la IL-4, libera SCF unido a membrana
PGD ₂ (sintetizada)	Broncoconstricción; edema tisular; ↑ secreción de moco; activación de células dendríticas; quimiotaxis de eosinófilos, linfocitos Th2 y basófilos a través del receptor CRTH2 (CD294)
LTC ₄ /LTD ₄ (sintetizada)	Broncoconstricción; edema tisular; ↑ secreción de moco; aumenta la proliferación del músculo liso de la vía aérea dependiente de IL-13; maduración y reclutamiento de células dendríticas; secreción de IL-4 por los eosinófilos; secreción de IL-5, IL-8 y TNF-α por los mastocitos; fibrosis tisular

CRTH2, receptor de quimiotaxis de linfocitos Th2; ICAM-1, molécula de adhesión intercelular 1; IgE, inmunoglobulina E; IL, interleucina; LTC₄, leucotrieno C₄; LTD₄, leucotrieno D₄; MEC, matriz extracelular; MLVA, músculo liso de la vía aérea; PAF, factor activador de plaquetas; PGD₂, prostaglandina D₂; SCF, factor de células madre; TGF-β, factor de crecimiento transformante-β; TNF-α, factor de necrosis tumoral-α.

TABLA 1-6 Medidores de los eosinófilos

Proteínas de los gránulos	Citocinas*
Proteína básica principal (MBP)	IL-1α
Homólogo de MBP (MBP2)	IL-2
Proteína catiónica de eosinófilos (ECP)	IL-3
Neurotoxina derivada de eosinófilos (EDN)	IL-4
Peroxidasas de eosinófilos (EPX)	IL-5
Proteína del cristal de Charcot-Leyden (CLC)	IL-6
Fosfolipasa A ₂ secretora (sPLA ₂)	IL-9
Proteína bactericida/inductora de permeabilidad (BPI)	IL-10
Fosfatasa ácida	IL-11
Arilsulfatasa	IL-12
β-Glucuronidasa	IL-13
	IL-16
Medidores lipídicos	Factor inhibidor de la leucemia (LIF)
Leucotrieno B ₄ (inapreciable)	Interferón-γ (IFN-γ)
Leucotrieno C ₄	Factor de necrosis tumoral-α (TNF-α)
5-HETE	GM-CSF
5,15- y 8,15-diHETE	APRIL
5-oxo-15-hidroxi-6,8,11,13-ETE	
Factor activador de plaquetas (PAF)	Quimiocinas
Prostaglandina E ₁ y E ₂	CXCL8 (IL-8)
Tromboxano B ₂	CCL2 (MCP-1)
	CCL3 (MIP-1α)
	CCL5 (RANTES)
	CCL7 (MCP-3)
	CCL11 (eotaxina)
	CCL13 (ECP-4)
Productos oxidativos	
Anión radical superóxido (OH ⁻)	
Peróxido de hidrógeno (H ₂ O ₂)	
Ácidos hipohalosos	
Enzimas	Factores de crecimiento
Colagenasa	Factor de crecimiento nervioso (NGF)
Metaloproteinasa-9	Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)
Indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO)	Factor de células madre (SCF)
	Factor de crecimiento transformante (TGF-α, TGF-β)

APRIL, ligando inductor de la proliferación; ETE, ácido eicosatetraenoico; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; HETE, ácido hidroxieicosatetraenoico; IL, interleucina.

*La importancia fisiológica de estas citocinas está por confirmar.

desgranulación de los eosinófilos, y los eosinófilos de personas alérgicas presentan una mayor expresión de Fc α R. Sin embargo, la mayoría de las publicaciones sugieren que la unión de Fc α R no produce una desgranulación de los eosinófilos medible. La exposición de eosinófilos ex vivo a varias citocinas simula a los eosinófilos activados in vivo. La IL-5 activa la producción de LTC₄ y de O₂⁻, la fagocitosis y la actividad helmintotóxica, así como la desgranulación inducida por inmunoglobulinas. Tanto la TSLP como la IL-33 activan las funciones efectoras de los eosinófilos, como la adhesión a las proteínas de la matriz, la producción de citocinas y la desgranulación.

CONTRIBUCIÓN DE LAS CÉLULAS ESTRUCTURALES A LAS INFLAMACIONES ALÉRGICAS

Introducción

Mientras las células estructurales —epiteliales, óseas, músculo liso o fibroblastos— ejercen su propia función, producen citocinas, quimiocinas, mediadores lipídicos y factores de crecimiento que controlan la movilidad de las células inmunitarias y el medio inflamatorio local. Los síntomas de la enfermedad alérgica de la vía respiratoria, como los estornudos, rinorrea, tos no productiva, broncoespasmo episódico y la disnea, están mediados por mecanismos neuronales en respuesta a la inflamación. Por tanto, estas células estructurales desempeñan papeles cruciales en la patogenia y los síntomas de la enfermedad alérgica y el asma junto con las células inmunitarias.

Células epiteliales de la vía aérea

El epitelio es la interfase entre el ambiente externo y el medio interno pulmonar. Es el lugar donde se produce el primer contacto con partículas inhaladas, contaminantes, virus respiratorios y alérgenos vehiculados por el aire. Por consiguiente, desempeña un papel importante como barrera física e inmunitaria. El epitelio detecta patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) o sustancias extrañas inhaladas a través de sus PRR y regula la homeostasis de la vía aérea mediante la producción de una gran cantidad de mediadores, como GM-CSF, TSLP, IL-25 e IL-33, que favorecen un sesgo Th2 en el precursor de las células dendríticas (fig. 1-11). Dicho de otro modo, las células epiteliales constituyen un vínculo entre las respuestas inmunitarias innata y adaptativa al traducir las exposiciones ambientales en fenotipos patológicos.

Los pacientes con asma tienen unas células epiteliales con una estructura y función anómalas. A grandes rasgos, la composición del epitelio de la vía respiratoria asmática es diferente a la de la población no asmática. Por ejemplo, la hiperplasia de las células caliciformes y una producción excesiva de moco son características comunes del asma que contribuyen en gran medida a la morbilidad y mortalidad. Además, las células epiteliales aisladas de pacientes que tienen asma presentan una respuesta inmunitaria innata deficiente frente a los interferones antivirales tipo I,

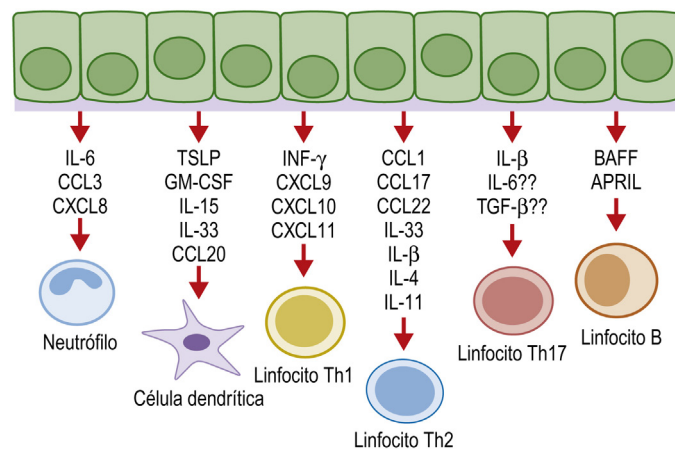


Figura 1-11 Interacción entre las citocinas derivadas de las células epiteliales de la vía aérea y las células inflamatorias. APRIL, ligando inductor de la proliferación; BAFF, factor activador de los linfocitos B de la familia del TNF; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; INF- γ , interferón- γ ; IL, interleucina; TGF- β , factor de crecimiento transformante- β ; Th, subgrupo de linfocitos T cooperadores; TSLP, linfopoyetina estromal tímica.

en particular de la liberación de IFN- β durante la infección por rinovirus. Los cambios de la estructura y función de las células epiteliales se producen en una etapa precoz de la patogenia de la enfermedad. Estos hallazgos sitúan el epitelio en la primera línea de la patogenia del asma, y la comprensión de los mecanismos subyacentes a estas anomalías tendrá relevancia clínica a corto y largo plazo para el tratamiento de esta enfermedad.

Las uniones estrechas (TJ, *tight junctions*) epiteliales sellan los epitelios y constituyen una parte esencial de la barrera existente entre los tejidos internos y el ambiente externo. Controlan el flujo paracelular y la permeabilidad epitelial, e impiden la entrada de partículas extrañas, como alérgenos y toxinas a los tejidos subepiteliales. Forman complejos con los miembros de la familia de la claudina, la familia marvel y la familia de la molécula de adhesión de la unión (JAM) que tiene un dominio transmembrana y forma conexiones homo y heterodiméricas entre células adyacentes. Las proteínas de andamiaje, como la familia de la zonula occludens (ZO) unen el complejo de la TJ al citoesqueleto de actina. Se han descrito defectos de la TJ de la barrera epitelial en varias enfermedades alérgicas e inflamatorias, como la dermatitis atópica, el asma y la rinosinusitis crónica, y se ha descrito un papel de la TJ de las células musculares lisas en la patogenia del asma¹⁵⁻²².

Células musculares lisas de la vía aérea

En el asma, el músculo liso de la vía aérea (MLVA) se contrae en respuesta a múltiples estímulos, pero también produce proteínas de la matriz extracelular (MEC), proteasas que modulan estas proteínas y múltiples factores de crecimiento y citocinas. En conjunto, esto provoca una remodelación de la vía aérea. Estos cambios patológicos caracterizan al asma y consisten en un engrosamiento de la pared de la vía aérea, un aumento de la angiogénesis, hiperplasia de las células mucosas, engrosamiento de la membrana basal y aumento del volumen muscular. Antes se creía que la remodelación era una respuesta a la inflamación crónica de la vía aérea, pero parece más probable que la inflamación y la remodelación se desarrollen por vías separadas. Esto concuerda con el hallazgo de que la broncoconstricción por sí sola, en ausencia de estímulo inflamatorio o alérgico, puede causar una remodelación de la vía aérea.

El MLVA es una parte funcional del sistema inmunitario innato. Expresa ARN mensajeros (ARNm) para TLR1 a TLR10, así como TLR2 y TLR3 funcionales, lo que indica que el MLVA puede responder a infecciones bacterianas y víricas. El MLVA modula el tráfico y la función de los leucocitos en el asma mediante la activación de las moléculas de adhesión celular y la secreción de quimiocinas y citocinas. Cuando se comparó la respuesta de las células obtenidas de personas con y sin asma, se observaron mayores niveles de citocinas y factores profibrosos en las células derivadas de los pacientes con asma.

Control neuronal de la función de la vía aérea

Tanto el sistema inmunitario como el sistema nervioso son cruciales para la defensa del huésped en las vías aéreas. El sistema inmunitario utiliza mecanismos celulares y humorales para proteger los espacios aéreos periféricos de la invasión y colonización por microorganismos. El sistema nervioso protege las vías aéreas organizando reflejos como el estornudo, la tos, la secreción de moco y el broncoespasmo en respuesta a la inflamación. Por tanto, el sistema nervioso actúa como principal transductor entre los aspectos inmunológicos de la inflamación alérgica y la sintomatología de la hipersensibilidad inmediata.

Las interacciones neuroinmunitarias pueden ser inadecuadas y perjudiciales, como sucede en la alergia; la respuesta inmunitaria desencadenada por la exposición al alérgeno puede reclutar el sistema nervioso de un modo que no es beneficioso para el huésped y causa o exacerba los síntomas de la enfermedad alérgica: irritación, prurito, estornudos, tos, hipersecreción, broncoespasmo reversible y disnea. Se sabe relativamente poco sobre la farmacología específica de las interacciones alérgeno-sistema inmunitario-sistema nervioso, pero es probable que entre los mediadores se encuentren la histamina, los metabolitos del ácido araquidónico, la triptasa, neurotrofinas, quimiocinas y citocinas. Además, la reacción alérgica en el tracto respiratorio se asocia a una activación manifiesta, un aumento de la excitabilidad eléctrica, así como a cambios fenotípicos de las neuronas sensoriales, centrales y autonómicas. Las investigaciones futuras sobre los mediadores y mecanismos de la neuromodulación inducida por alérgenos no sólo aumentarán nuestros conocimientos básicos de la fisiopatología de la enfermedad alérgica, sino que también sugerirán nuevas estrategias terapéuticas.

REDES DE CITOCINAS EN LA INFLAMACIÓN ALÉRGICA

Las citocinas desempeñan un papel clave en la orquestación y perpetuación de la inflamación alérgica y actualmente son una diana terapéutica (fig. 1-12)²³. La inflamación alérgica se caracteriza por la secreción de citocinas Th2, incluidas la IL-5, IL-9 e IL-13, que son secretadas sobre todo por los linfocitos Th2. El uso de modificadores biológicos de la respuesta inmunitaria que se dirigen contra las citocinas y las neutralizan está comenzando a proporcionar nueva información sobre el papel de las citocinas Th2 individuales. La IL-4 y la IL-13 desempeñan un papel crucial en la síntesis de IgE mediante el cambio de isotipo de los linfocitos B y parecen desempeñar un papel crucial en los modelos animales de asma. Hasta el momento, no se ha demostrado que el bloqueo de la IL-4 y la IL-13 o de su receptor común IL-4R α proporcione un beneficio clínico en el asma, pero actualmente se están realizando muchos ensayos clínicos. La IL-5 tiene una importancia crucial en la diferenciación, supervivencia y activación de los eosinófilos. Un anticuerpo neutralizante de IL-5 monoclonal humanizado (mepolizumab) indujo una disminución intensa de los eosinófilos en la sangre y en el esputo inducido en pacientes con asma leve, pero no tuvo efecto sobre la respuesta a alérgenos inhalados. Los ensayos clínicos de anti-IL-5 en pacientes asmáticos sintomáticos no seleccionados no han mostrado una mejoría clínica global. Incluso en pacientes muy seleccionados con asma grave y eosinofilia en el esputo, a pesar de dosis altas de corticoides inhalados u orales, el mepolizumab disminuyó la frecuencia de las exacerbaciones y redujo los requisitos de corticoides orales, aunque no atenuó los síntomas de hiperreactividad de la vía respiratoria. Esta observación sugiere que el bloqueo de citocinas individuales puede proporcionar beneficios clínicos solo en pacientes cuidadosamente seleccionados.

Varias citocinas proinflamatorias se han implicado en enfermedades alérgicas, como la IL-1 β , IL-6, TNF- α y GM-CSF, que se liberan a partir de varias células, como los macrófagos y las células

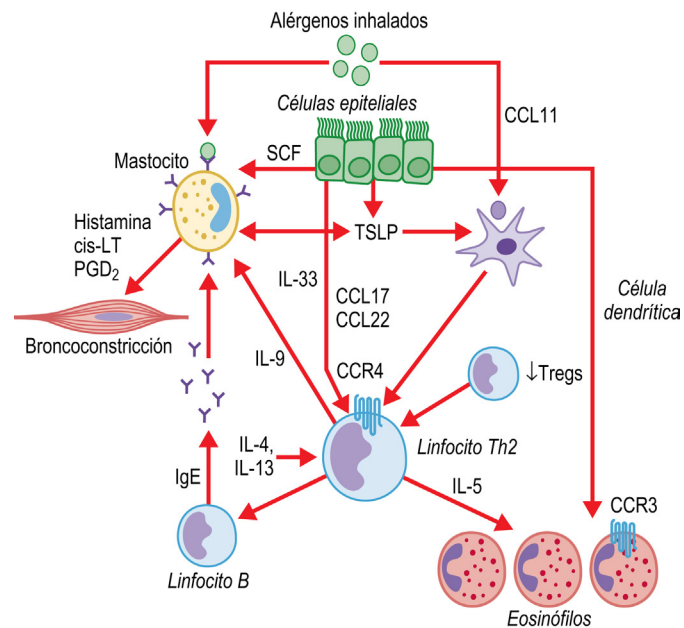


Figura 1-12 Inflamación en la alergia. Los alérgenos inhalados activan los mastocitos sensibilizados al establecer enlaces con moléculas de inmunoglobulina E (IgE) unida a la superficie, lo que da lugar a la liberación de varios mediadores broncoconstrictores, como cisteinil leucotrienos (cis-LT) y prostaglandina D₂ (PGD₂). Las células epiteliales liberan factor de células madre (SCF) (es decir, ligando de Kit), que es importante para mantener los mastocitos de la mucosa en la vía aérea o en la superficie cutánea. Los alérgenos son procesados por las células dendríticas mieloides, que son condicionadas por la linfopoyetina estromal tímica (TSLP) secretada por las células epiteliales y mastocitos para liberar las quimiocinas CCL17 y CCL22, que actúan sobre CCR4 con el fin de atraer a los linfocitos T cooperadores 2 (Th2). Los linfocitos Th2 tienen un papel central a la hora de orquestar la respuesta inflamatoria en la alergia mediante la liberación de interleucina (IL)-4 e IL-13 (que estimulan la síntesis de IgE por los linfocitos B), IL-5 (que es necesaria para la inflamación eosinofílica) e IL-9 (que estimula la proliferación de los mastocitos). Las células epiteliales liberan CCL11, que recluta los eosinófilos a través de CCR3. Los pacientes con enfermedad alérgica pueden tener un defecto de los linfocitos T reguladores (Tregs), que pueden favorecer una mayor activación de los linfocitos Th2. CCL, ligando de la quimiocina C-C; CCR, receptor de quimiocina C-C.

epiteliales, y pueden ser importantes a la hora de amplificar la respuesta inflamatoria alérgica. Aunque la evidencia disponible es convincente acerca de la posible importancia del TNF- α en pacientes con asma grave, y los estudios clínicos iniciales a pequeña escala con terapias anti-TNF- α fueron prometedores, un gran ensayo controlado con placebo de un anticuerpo anti-TNF (golimumab) en el asma grave no ha mostrado un beneficio global. Sin embargo, algunos de los sujetos pueden haber sido respondedores, y los pacientes con mayor reversibilidad con broncodilatadores mostraron una reducción aparente de las exacerbaciones. La IL-17 también está aumentada en el asma grave, pero los anticuerpos anti-IL-17 aún no se han evaluado en pacientes con asma.

En la actualidad, el interés se ha centrado en citocinas reguladoras de pasos previos en la vía de señalización en la patogenia del asma, porque se cree que pueden tener un mayor potencial terapéutico. La TSLP es una citocina de un paso previo en la vía de señalización similar a la IL-7 que puede iniciar y propagar las respuestas inmunitarias alérgicas y desempeña un papel importante en las respuestas inmunitarias a los helmintos. La TSLP se produce predominantemente por las células de las vías aéreas y del epitelio nasal, así como por los queratinocitos cutáneos y también estimula las células dendríticas mieloides inmaduras, que expresan el receptor heterodimérico de TSLP para diferenciarse en células dendríticas maduras. Las células dendríticas activadas por TSLP estimulan a los linfocitos T CD4⁺ vírgenes para que se diferencien en un fenotipo Th2 y favorecen la expansión de las células de memoria Th2 mediante la liberación de las citocinas quimiotácticas de Th2 CCL17 y CCL22, y por la expresión de la molécula coestimuladora ligando de OX40. Además, la TSLP suprime el receptor de la IL-12 p40 en las células dendríticas y, al suprimir las respuestas Th1, potencia más las respuestas Th2. La TSLP también potencia la inflamación alérgica al activar la transcripción del gen de diferenciación IL-4 en los linfocitos Th2 y la producción de IL-13 por los mastocitos, al reclutar eosinófilos y amplificar las respuestas de los basófilos. Por tanto, la TSLP puede desempeñar un papel central en la iniciación del asma alérgica, la rinitis y la dermatitis atópica. Su expresión es muy elevada en las vías aéreas de los pacientes asmáticos, y dicha expresión se correlaciona con la gravedad de la enfermedad y la expresión de CCL17. La TSLP también se expresa en las células epiteliales de pacientes con rinitis alérgica y dermatitis atópica. La sobreexpresión de TSLP en queratinocitos cutáneos de ratones amplifica la respuesta inflamatoria de alérgenos inhalados en animales sensibilizados, lo que proporciona un mecanismo para la «marcha atópica», donde la dermatitis atópica suele preceder al desarrollo de asma en la infancia.

La IL-25 (IL-17E) es un miembro de la familia IL-17 de citocinas e induce la inflamación alérgica al aumentar la producción de citocinas Th2. Aunque originalmente se demostró que se sintetizaba en los linfocitos Th2, en la actualidad se sabe que se libera a partir de muchas células diferentes, como los mastocitos, basófilos, eosinófilos, macrófagos y células epiteliales. El bloqueo de la IL-25 es eficaz en modelos animales de enfermedad alérgica, y actualmente los anticuerpos bloqueantes están en fase de desarrollo clínico. La IL-33 es otra citocina de un paso previo en la vía de señalización que pertenece a la familia IL-1 de citocinas. Es inusual por su localización en el núcleo, donde puede regular la estructura de la cromatina y la expresión génica. Parece que solo se libera tras la lesión de las células epiteliales o endoteliales, supuestamente al actuar como una alarma, y se expresa constitutivamente en las superficies mucosas, como las vías aéreas. Realiza la señalización a través de un receptor (ST2) que activa las vías del NF- κ B y de la proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK). Tiene importancia en la inflamación alérgica porque potencia la función de las ILC2 y de los linfocitos Th2, lo que provoca eosinofilia, activación de los mastocitos e hipersecreción de moco, lo que puede actuar como nexo de unión entre las inmunidad innata y adaptativa en la inflamación alérgica. También activa directamente los eosinófilos, los mastocitos, las células epiteliales y las células dendríticas. Parece que provoca el cambio de los macrófagos alveolares a la forma activada alternativamente (M2) que se ha observado en modelos animales de asma con aumento de la secreción de CCL17, aunque no es seguro que esta asociación sea relevante para la enfermedad alérgica en el ser humano. La expresión de IL-33 está aumentada en el epitelio de la vía aérea de pacientes asmáticos, y el nivel de expresión se relaciona con la gravedad de la enfermedad. La IL-33 está aumentada en la piel de pacientes con dermatitis atópica y se libera a la circulación durante el shock anafiláctico, donde también actúa como mediadora. La IL-33 también se expresa en los mastocitos después de la activación a través de receptores IgE e igualmente activa los mastocitos, lo que proporciona un medio de mantener la activación de dichas células. En la actualidad, los anticuerpos que bloquean la IL-33 o el ST2 están en fase de desarrollo clínico.

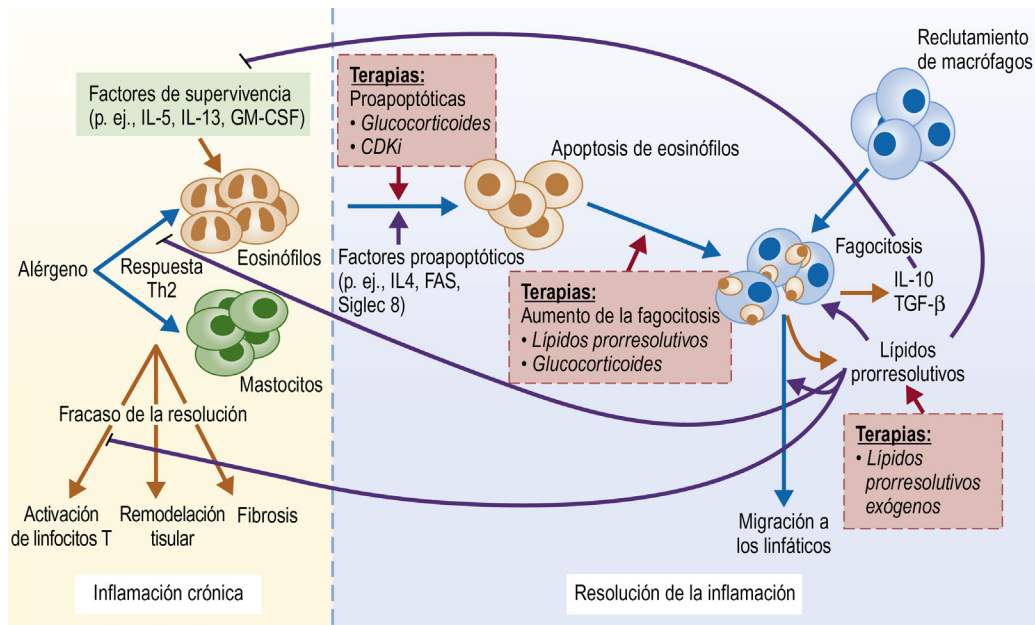


Figura 1-13 Resolución de la inflamación y posibilidades terapéuticas. Después de los episodios proinflamatorios iniciales mediados por Th2 que se producen en la inflamación alérgica y que se caracterizan por un aumento del reclutamiento, la activación y la supervivencia de los eosinófilos, junto con la desgranulación de los mastocitos, la progresión hacia la fase de resolución de la inflamación permite la normalización de la estructura y función tisulares. El incremento de los factores proapoptóticos dirige la apoptosis de los eosinófilos para su eliminación por los macrófagos en el momento oportuno, proceso que está controlado por los lípidos prorresolutivos, cuya producción también aumenta. La apoptosis puede potenciarse con el uso de glucocorticoides, que también pueden incrementar la capacidad fagocítica de los macrófagos y por diversos lípidos prorresolutivos. La IL-10 liberada de varios tipos celulares, como los macrófagos, puede atenuar indirectamente la supervivencia de los eosinófilos y favorecer la resolución. CDKi, inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; IL, interleucina; Siglec, lectina similar a inmunoglobulina de unión a ácido siálico; TGF- β , factor de crecimiento transformante- β ; Th2, linfocito T cooperador tipo 2.

RESOLUCIÓN DE LA INFLAMACIÓN ALÉRGICA Y VÍAS PRINCIPALES

La resolución de la inflamación es un proceso estrechamente regulado y activo esencial para la restauración de la homeostasis tisular después de una agresión inflamatoria. La disregulación de la resolución provoca inflamación crónica, remodelación tisular y fibrosis. La apoptosis de los granulocitos mediada por la proteína de la familia de la caspasa es esencial para la eliminación de estas células inflamatorias infiltrantes; la supervivencia celular está aumentada durante la inflamación y la apoptosis se acelera durante la fase de resolución.

La fagocitosis de las células apoptóticas por los macrófagos garantiza la eliminación de las células muertas y moribundas sin liberación de mediadores intracelulares tóxicos. La fagocitosis de las células apoptóticas señala al macrófago que la está realizando que la inflamación está llegando al final y modifica la producción de mediadores macrofágicos de sustancias predominantemente proinflamatorias a otras prorresolutivas, lo que aumenta la producción de citocinas con propiedades antiinflamatorias, como la IL-10 y el TGF- β . Este patrón contrasta con la fagocitosis por los macrófagos de los eosinófilos necróticos, que aumenta la producción de mediadores proinflamatorios como el GM-CSF.

Varios lípidos prorresolutivos favorecen y controlan el fenotipo de resolución. El aporte de protectinas, lipoxinas y resolvinas exógenas ha aumentado la resolución de la inflamación y mejorado los resultados clínicos en diversos modelos murinos alérgicos. Los avances en nuestros conocimientos sobre los lípidos prorresolutivos, la apoptosis de granulocitos y la eliminación fagocítica de células muertas y moribundas están estableciendo nuevas vías para la creación de nuevos agentes prorresolutivos con los que tratar la inflamación alérgica (fig. 1-13).

BIBLIOGRAFÍA

1. *Lambrecht BN, Hammad H. The airway epithelium in asthma. *Nat Med* 2012;18(5):684-92.
2. Joiner KA, Brown EJ, Frank MM. Complement and bacteria: chemistry and biology in host defense. *Annu Rev Immunol* 1984;2:461-91.

3. Mellor AL, Munn DH. Physiologic control of the functional status of Foxp3+ regulatory T cells. *J Immunol* 2011;186(8):4535-40.
4. *Pierce SK, Liu W. The tipping points in the initiation of B cell signalling: how small changes make big differences. *Nat Rev Immunol* 2010;10(11):767-77.
5. Macaubas C, DeKruyff RH, Umetsu DT. Respiratory tolerance in the protection against asthma. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2003;2(2):175-86.
6. *Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(3):621-31.
7. Fort MM, Cheung J, Yen D, et al. IL-25 induces IL-4, IL-5, and IL-13 and Th2-associated pathologies in vivo. *Immunity* 2001;15(6):985-95.
8. *Schmitz J, Owyang A, Oldham E, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity* 2005;23(5):479-90.
9. *Wang YH, Ito T, Wang YH, et al. Maintenance and polarization of human TH2 central memory T cells by thymic stromal lymphopoietin-activated dendritic cells. *Immunity* 2006;24(6):827-38.
10. Klunker S, Trautmann A, Akdis M, et al. A second step of chemotaxis after transendothelial migration: keratinocytes undergoing apoptosis release IFN-gamma-inducible protein 10, monokine induced by IFN-gamma, and IFN-gamma-inducible alpha-chemoattractant for T cell chemotaxis toward epidermis in atopic dermatitis. *J Immunol* 2003;171(2):1078-84.
11. Rebane A, Zimmermann M, Aab A, et al. Mechanisms of IFN-gamma-induced apoptosis of human skin keratinocytes in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(5):1297-306.
12. *Zhu J, Yamane H, Paul WE. Differentiation of effector CD4 T cell populations (*). *Annu Rev Immunol* 2010;28:445-89.
13. Sonnenberg GF, Mjosberg J, Spits H, et al. Snapshot: innate lymphoid cells. *Immunity* 2013;39(3):622. e1.
14. Palomares O, Ruckert B, Jarro T, et al. Induction and maintenance of allergen-specific FOXP3+ Treg cells in human tonsils as potential first-line organs of oral tolerance. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(2):510-20. e1-9.
15. Schulzke JD, Gunzel D, John LJ, et al. Perspectives on tight junction research. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1257(1):1-19.
16. Matter K, Balda MS. Snapshot: epithelial tight junctions. *Cell* 2014;157(4):992. e1.
17. De Benedetto A, Rafaels NM, McGirt LY, et al. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(3):773-86. e1-7.
18. de Boer WI, Sharma HS, Baelemans SM, et al. Altered expression of epithelial junctional proteins in atopic asthma: possible role in inflammation. *Can J Physiol Pharmacol* 2008;86(3):105-12.
19. *Fujita H, Chalubinski M, Rhyner C, et al. Claudin-1 expression in airway smooth muscle exacerbates airway remodeling in asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(6):1612-21. e8.
20. *Holgate ST. Epithelium dysfunction in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(6):1233-46.
21. Soyka MB, Wawrzyniak P, Eiwegger T, et al. Defective epithelial barrier in chronic rhinosinusitis: The regulation of tight junctions by IFN-gamma and IL-4. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130(5):1087-96. e10.
22. Xiao C, Puddicombe SM, Field S, et al. Defective epithelial barrier function in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(3):549-56. e1-12.
23. *Barnes PJ. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest* 2008;118(11):3546-56.

La bibliografía clave está precedida de un asterisco.

Orígenes de la enfermedad alérgica

John W. Holloway y Susan L. Prescott

ESQUEMA DEL CAPÍTULO

<p>INTRODUCCIÓN</p> <p>GENÉTICA DE LA ENFERMEDAD ALÉRGICA</p> <p>Evidencia de un componente genético en la enfermedad alérgica</p> <p>Estudios de heredabilidad</p> <p>Búsqueda de genes de enfermedad alérgica</p> <p>Enfoques en el estudio de la genética de la enfermedad alérgica</p> <p>CONOCIMIENTOS ACTUALES SOBRE LA GENÉTICA DE LA ENFERMEDAD ALÉRGICA</p> <p>Atopia</p> <p>Asma</p> <p>Los estudios genéticos aumentan los conocimientos sobre la patogenia del asma</p> <p>Desarrollo en las etapas iniciales de la vida y asma</p> <p>Dermatitis atópica</p> <p>Rinitis</p> <p>Alergia alimentaria y anafilaxia</p> <p>INTERACCIÓN GENES-AMBIENTE</p>	<p>FARMACOGENÉTICA DE LA ENFERMEDAD ALÉRGICA</p> <p>EPIGENÉTICA Y ENFERMEDAD ALÉRGICA</p> <p>POTENCIAL PARA LA APLICACIÓN CLÍNICA DE LA GENÉTICA EN LA ENFERMEDAD ALÉRGICA</p> <p>ORÍGENES DE LA ENFERMEDAD ALÉRGICA DURANTE EL DESARROLLO</p> <p>Ambiente materno y programación intrauterina de la enfermedad alérgica</p> <p>Evidencia de la programación durante el desarrollo</p> <p>Exposiciones en el ambiente materno durante el embarazo y riesgo de enfermedad alérgica en la descendencia</p> <p>Desarrollo inmunitario posnatal y enfermedad alérgica</p> <p>Linfocitos T reguladores</p> <p>Sistema inmunitario innato y desarrollo inmunitario posnatal</p> <p>Microbioma intestinal y desarrollo inmunitario posnatal</p> <p>CONCLUSIONES</p>
--	---

CONCEPTOS CLAVE

- La susceptibilidad a la enfermedad alérgica y la gravedad de esta tienen una base genética.
- La enfermedad alérgica se origina en las primeras etapas de la vida, como resultado de la interacción entre la susceptibilidad hereditaria y la exposición ambiental.
- Hay múltiples genes (cada uno con un efecto modesto) e influencias ambientales que se combinan para producir los fenotipos de las enfermedades alérgicas.
- La identificación de los factores de susceptibilidad genética mediante estudios de asociación genómica ha proporcionado nuevos datos sobre la patogenia de la atopia y la enfermedad alérgica.
- Los análisis farmacogenéticos de genes de las vías relevantes para una terapia en particular permiten individualizar el tratamiento del paciente.
- Los cambios medioambientales actuales están aumentando la predisposición a la enfermedad alérgica y a otras muchas enfermedades mediadas por mecanismos inmunitarios. Existe evidencia de que algunos factores de riesgo del estilo de vida pueden modificar ciertos fenómenos de la expresión génica mediante cambios epigenéticos.
- En el contexto del incremento de las tasas de enfermedades alérgicas, es probable que las diferencias perinatales respecto a la función inmunitaria (incluidos los linfocitos T efectoras, Treg y las respuestas innatas) reflejen las influencias cambiantes del ambiente materno, así como el riesgo genético. Además, en las personas que más adelante desarrollan asma y dermatitis atópica, se observan al nacer diferencias en otros órganos, como el pulmón y la piel.
- Los lactantes que más adelante desarrollan enfermedad alérgica muestran diferencias relacionadas con la edad en cuanto al desarrollo inmunitario posnatal, incluido el patrón y la evolución de los linfocitos T efectoras y de las respuestas innatas, con aparición de diferencias en cuanto a la función de los Treg.

RESUMEN

Los factores genéticos son importantes para determinar la susceptibilidad individual a la enfermedad alérgica. Al mismo tiempo, el ambiente de las primeras etapas de la vida desempeña un papel crucial a la hora de modelar el desarrollo inicial y modificar el riesgo al influir tanto en el sistema inmunitario como en los sistemas orgánicos en desarrollo. La comprensión del modo en el que los factores genéticos hereditarios contribuyen a la susceptibilidad individual, la gravedad y la respuesta al tratamiento en la enfermedad alérgica, junto con el papel que la disregulación del desarrollo del sistema inmunitario y de otros órganos durante el período intrauterino y las primeras etapas de la vida desempeña en el comienzo de la enfermedad alérgica, es esencial para identificar a las personas en situación de riesgo y las posibles intervenciones terapéuticas para la prevención primaria de la enfermedad alérgica.

PALABRAS CLAVE

Epigenética
Genética
Hereditario
Interacción genes-ambiente
Microbioma
Ontogenia inmunitaria
Programación del desarrollo

- Varios hallazgos recientes sugieren que la unión a receptores de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), como los receptores tipo Toll (TLR), en la vida prenatal y en las primeras etapas posnatales, es crucial para modelar el sistema inmunitario, y las diferencias de exposición a microorganismos, incluida la microbiota del aparato digestivo, influyen en el desarrollo de enfermedad alérgica.

INTRODUCCIÓN

Desde hace mucho tiempo, se ha observado que la enfermedad alérgica es más frecuente en determinadas familias y que los factores genéticos son importantes a la hora de determinar la susceptibilidad individual. Al mismo tiempo, el ambiente de las primeras etapas de la vida desempeña un papel crucial a la hora de modelar el desarrollo inicial y modificar el riesgo, influyendo tanto en el sistema inmunitario como en los sistemas orgánicos en desarrollo (fig. 2-1). Esto se refleja en el reciente y drástico aumento de las alergias en los lactantes, que solo puede explicarse en términos de un cambio ambiental producido en los últimos años. Sin embargo, es probable que las variantes genéticas también intervengan en la vulnerabilidad individual a un rango de factores de riesgo ambientales y a un gran número de consecuencias fenotípicas. El potencial adicional de influencias transgeneracionales subraya la complejidad de las interacciones entre genes y ambiente.

Aunque la alergia es una enfermedad inmunitaria «sistémica», se manifiesta ampliamente en órganos específicos, sobre todo los que constituyen una interfase con el ambiente, como la piel, el aparato respiratorio y el aparato digestivo. Estas localizaciones también son los lugares donde se inicia y se regula la tolerancia mucosa, para determinar los patrones de inmunidad sistémica. Por este motivo, el desarrollo de los órganos y los fenómenos iniciales en las superficies mucosas pueden tener un papel central a la hora de programar los perfiles sistémicos de la inmunidad tanto mucosa como sistémica y la susceptibilidad a la inflamación y las enfermedades inmunitarias.

Las exposiciones ambientales, incluida la dieta materna, el balance de nutrientes, la colonización ambiental, las exposiciones a toxinas y otros factores inductores de estrés oxidativo y de inflamación, interactúan con factores genéticos hereditarios y epigenéticos para influir directa e indirectamente en el desarrollo de los órganos y en la programación inmunitaria, tanto en el embarazo como en el período posnatal. En este capítulo, se resumen los conocimientos sobre el modo en el que los factores genéticos hereditarios contribuyen a la susceptibilidad individual, la gravedad y la respuesta al tratamiento en la enfermedad alérgica, así como la evidencia de que la alergia es una consecuencia de la disregulación durante el período intrauterino y las primeras etapas de la vida del desarrollo del sistema inmunitario y orgánico. Se presta una atención especial a los factores de riesgo ambientales contribuyentes que actúan antes de la concepción, en la vida intrauterina y a principios del período posnatal. El conocimiento de ambos tipos de factores es esencial para identificar a las personas en situación de riesgo y las posibles intervenciones terapéuticas para la prevención primaria de la enfermedad alérgica.

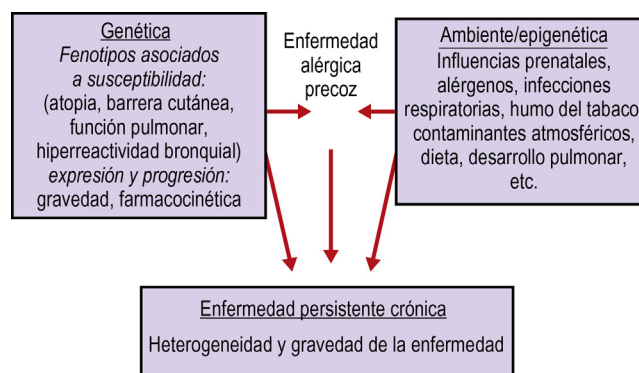


Figura 2-1 La enfermedad alérgica, como el asma, se debe a una combinación de genética y exposiciones ambientales que da lugar a una enfermedad en las primeras etapas de la vida. Las variantes génicas adicionales y otras exposiciones ambientales causan una enfermedad persistente crónica con subtipos heterogéneos (p. ej., asma leve frente a grave). (Adaptada de Meyers DA, Bleecker ER, Holloway JW y cols. *Asthma genetics and personalized medicine. Lancet Respir Med* 2014; 2(5):405-415.)

GENÉTICA DE LA ENFERMEDAD ALÉRGICA

Existe una base genética de la susceptibilidad a la mayoría de las enfermedades comunes y la susceptibilidad individual depende de la interacción entre factores hereditarios y exposiciones ambientales multifacéticas¹. Además, se acepta ampliamente que la variación de la respuesta individual al tratamiento y el riesgo de reacciones adversas también tienen, en parte, una base genética². La heredabilidad es la proporción de la variación observada en un rasgo particular que puede atribuirse a factores genéticos hereditarios en contraste con los de tipo ambiental. Los estudios de heredabilidad han demostrado que existe un riesgo hereditario en la atopía (la propensión a producir IgE específica de alérgeno) y el asma, pero que muchos de estos factores de riesgo son independientes. Por ejemplo, el asma puede manifestarse en ausencia de atopía, y los estudios de heredabilidad han demostrado la existencia de factores genéticos que determinan la susceptibilidad a la enfermedad alérgica que son independientes de la atopía. De forma similar, la atopía está presente a menudo sin que exista una enfermedad clínica. Por tanto, aunque la atopía es un factor de riesgo para el asma, varios estudios han confirmado que los principales factores de susceptibilidad para la enfermedad alérgica, como el asma y el eczema no se relacionan con la susceptibilidad a la atopía *per se*.

En general, la susceptibilidad a la enfermedad alérgica se debe a la herencia de muchos factores de susceptibilidad genética, cada uno de los cuáles tiene un efecto pequeño. Al igual que sucede con muchas enfermedades comunes, el defecto o defectos bioquímicos específicos a nivel celular y las exposiciones ambientales que desencadenan el inicio de la enfermedad alérgica no están claros, aunque se ha acumulado mucha información sobre las vías moleculares implicadas en la patogenia. El estudio de la genética de estas afecciones permite identificar nuevos factores implicados en la etiología de la enfermedad alérgica, lo que hace posible comprender mejor los mecanismos fundamentales de estas enfermedades (cuadro 2-1).

Evidencia de un componente genético en la enfermedad alérgica

Estudios de heredabilidad

En los estudios de agregación familiar y de gemelos, se ha descrito una agregación familiar significativa de la atopía, la enfermedad alérgica y los fenotipos intermedios relacionados, como la hiperreactividad bronquial (HRB) y la concentración sérica total de IgE. Por ejemplo, si una persona tiene un familiar con asma, la probabilidad de que dicha persona desarrolle asma es 3-4 veces mayor que la de la población general³. Unas tasas de concordancia mayores para un fenotipo de enfermedad en gemelos monocigóticos (que comparten el 100% de sus genes) en comparación con gemelos dicigóticos (que comparten el 50% de sus genes idénticos por descendencia) también proporcionan una evidencia importante de un componente genético en la enfermedad alérgica. Por ejemplo, se observa una mayor correlación de las concentraciones de IgE séricas totales y una mayor concordancia para el asma en gemelos monocigóticos que en dicigóticos^{4,5}.

Una observación clave realizada en los estudios de heredabilidad es la «susceptibilidad del órgano terminal», es decir, la enfermedad alérgica que una persona atópica desarrollará depende de

Cuadro 2-1 ¿Cómo mejoran los estudios genéticos sobre la enfermedad alérgica los conocimientos y el tratamiento de la enfermedad?

- Mayor comprensión de la patogenia de la enfermedad
 - La identificación de variantes genéticas específicas que se asocian con susceptibilidad a la enfermedad subraya el papel en la enfermedad de genes nuevos y de las vías bioquímicas y celulares en las que intervienen. Esto puede dar lugar a nuevas dianas farmacológicas para desarrollar tratamientos
- Identificación de factores ambientales que interactúan con la dotación genética de una persona para iniciar la enfermedad
 - Prevención de la enfermedad mediante modificación ambiental
- Identificación de personas susceptibles
 - Cribado neonatal precoz y terapias preventivas dirigidas a personas de riesgo con el fin de prevenir la enfermedad
- Terapias dirigidas
 - Subclasificación de la enfermedad (endotipos) basándose en la genética y elaboración de terapias específicas dirigidas basadas en esta clasificación
 - Determinación de la probabilidad de que una persona responda a un tratamiento concreto (farmacogenética) y planes terapéuticos individualizados

factores genéticos específicos, distintos de los que determinan la susceptibilidad a la atopia *per se*. Por ejemplo, en un estudio realizado con 176 familias sanas, Gerrard y cols. observaron una asociación sorprendente entre el asma en el progenitor y en el hijo, entre la fiebre del heno en el progenitor y en el hijo, y entre el eczema en el progenitor y en el hijo⁶. Estas observaciones de los estudios de heredabilidad se han confirmado posteriormente por estudios de genética molecular de la enfermedad alérgica que muestran que solo existe un pequeño grado de solapamiento entre las variantes genéticas que predisponen a enfermedades alérgicas diferentes.

Búsqueda de genes de enfermedad alérgica

En el genoma humano se produce una variación de las secuencias de ADN una vez cada 200-500 pares de bases aproximadamente. Las variaciones de secuencia (mutaciones) que se producen en más del 1% de la población se denominan polimorfismos y las que se producen en menos del 1% son alelos «raros». Los polimorfismos de las secuencias de ADN entre individuos pueden adoptar muchas formas, incluidas diferencias en un único par de bases consistentes en la sustitución, inserción o delección de un único nucleótido (denominadas habitualmente «polimorfismos de un único nucleótido» o «SNP», de *single nucleotide polymorphisms*) y la repetición, inserción o delección de segmentos más largos de ADN, que oscilan de unos pocos pares de bases a muchos miles de pares de bases, lo que suele denominarse «variación del número de copias» o «CNV» (de *copy number variations*). Las distintas versiones de la secuencia de nucleótidos presentes en cualquier localización del genoma (locus) se denominan «alelos». Los polimorfismos constituyen las bases de la diversidad humana, incluidas nuestras respuestas a los estímulos ambientales. La epidemiología genética ha proporcionado los métodos estadísticos para medir la asociación de los polimorfismos génicos con un fenotipo clínico mediante la evaluación de la diferencia de frecuencia de la variante entre los casos o los controles y la herencia de una variante con el fenotipo en las familias. Se han utilizado diversos métodos para identificar los factores genéticos que contribuyen a la susceptibilidad a la enfermedad alérgica.

Enfoques en el estudio de la genética de la enfermedad alérgica

Se han utilizado ampliamente dos enfoques generales para estudiar la alergia de la enfermedad alérgica: estudios de asociación de genes candidatos (que suelen realizarse en casos y controles no emparentados) y enfoques independientes de hipótesis que implican el estudio de variación genética a escala del genoma, como los estudios de asociación genómica (GWAS, *genome-wide association studies*) en cohortes extensas de casos y controles¹.

Estudios de asociación de genes candidatos. Los estudios de asociación de genes candidatos evalúan la variación genética en la región de los genes en los que los datos fisiológicos hacen sospechar su implicación (candidatos) en la patogenia de la enfermedad. Por ejemplo, los genes, como los que codifican las citocinas, quimiocinas y sus receptores, así como los factores de transcripción, receptor de IgE de alta afinidad (FcεR1), etcétera., son candidatos plausibles para la enfermedad alérgica. Los datos de este tipo de estudios suelen obtenerse de personas no emparentadas (casos y controles). Los polimorfismos en el gen que se consideran funcionales (es decir, que afectan a la expresión génica o a la función de la proteína codificada) se evalúan a continuación para ver si se asocian con la enfermedad o fenotipo en cuestión. La ventaja del enfoque de gen candidato es que dichos genes tienen plausibilidad biológica y suelen mostrar consecuencias funcionales conocidas que tienen implicaciones potencialmente importantes para la enfermedad de interés. Los inconvenientes son la limitación a genes que tienen una implicación conocida o supuesta en la enfermedad, lo que excluye el descubrimiento de genes nuevos que puedan influir en la misma.

Estudios de asociación genómica (GWAS). Aunque se han identificado genes para enfermedades comunes, como el asma y la alergia, en estudios de genes candidatos o de una vía en casos y controles, en la actualidad, gracias tanto al mapeo de los polimorfismos en el genoma como a los avances en la tecnología de genotipificación, es posible escanear todo el genoma con independencia de una hipótesis en casos frente a controles, para identificar múltiples genes de susceptibilidad, cada uno de los cuales contribuye a un efecto pequeño⁷. Actualmente se dispone de micromatrices (*chips*) de ADN para la genotipificación simultánea de millones de SNP por persona. El coste ha disminuido progresivamente y las tasas de precisión han aumentado, lo que hecho que este sea un enfoque potente para estudiar la genética de las enfermedades comunes.

El primer GWAS para las enfermedades complejas se describió en 2005 y en la actualidad ha transformado el estudio de los factores genéticos en las enfermedades comunes complejas. Los GWAS han proporcionado unas asociaciones estadísticas convincentes entre cientos de fenotipos (desde enfermedades comunes a parámetros fisiológicos, como la altura y el índice de masa corporal, y parámetros biológicos, como las concentraciones de lípidos circulantes y el recuento de eosinófilos) y cientos de loci diferentes en el genoma humano, lo que ha proporcionado nueva información sobre los procesos biológicos subyacentes a estos fenotipos y enfermedades⁸.

Interpretación de los resultados de los estudios genéticos. Hay que recordar que, en los estudios de asociación, la observación de una asociación entre un fenotipo y un alelo particular puede deberse a varias razones. Una asociación positiva entre el fenotipo y el alelo se producirá si el alelo es la causa del fenotipo o contribuye a él. Sería de esperar que esta asociación se replicase en otras poblaciones con el mismo fenotipo, a menos que haya varios alelos diferentes en el mismo locus que contribuyan al mismo fenotipo, en cuyo caso la asociación sería difícil de detectar, o si el rasgo fuese predominantemente el resultado de diferentes genes en la otra población (heterogeneidad genética) o dependiese de la interacción con una exposición ambiental no presente en la población de replicación. Otra razón para la ausencia de replicación podría ser la diferente definición del fenotipo entre los estudios. Por ejemplo el fenotipo «atopia» se ha definido como una prueba de punción cutánea positiva, una prueba de radioalergoadsorción (RAST) positiva, una IgE sérica total elevada, o una combinación de estas pruebas. Aunque estos fenotipos están claramente relacionados, es probable que algunos genes que influyen en la concentración de IgE total no influyan en la respuesta de IgE específica a los alérgenos y viceversa. Por último, puede que las asociaciones positivas no se repliquen porque el modelo auténtico de susceptibilidad genética a las enfermedades (como el asma y la atopia) es complejo. Es muy posible que cualquier variante de susceptibilidad particular tenga un efecto relativamente leve sobre el fenotipo y que la magnitud de su efecto se vea influida por genes de otros loci (interacciones gen-gen, epistasis) y por exposiciones ambientales (interacciones gen-ambiente)⁹⁻¹². Debido a que los genes de fondo y los factores ambientales difieren entre las poblaciones, no debería sorprender que las asociaciones con SNP o haplotipos únicos sean distintas entre las poblaciones.

También se pueden identificar asociaciones positivas entre un alelo y un fenotipo por varias razones aparte de por un efecto real de la variante en cuestión sobre la susceptibilidad a la enfermedad. El desequilibrio de ligamiento (DL) es la correlación entre variantes cercanas, de modo que los alelos situados en polimorfismos próximos (observados en el mismo cromosoma) se asocian en una población con más frecuencia que si no estuviesen ligados. Por tanto, un alelo puede mostrar una asociación positiva con la enfermedad si el alelo tiende a localizarse en el mismo cromosoma parental donde también se encuentra la mutación causante del rasgo con más frecuencia de lo que sería de esperar por azar. Por ejemplo, es improbable que el SNP que presenta la asociación más fuerte con el fenotipo patológico en un locus particular en un GWAS sea el auténtico polimorfismo causal, sino que señala una región de DL que contiene uno o más genes en los que se sitúa el (o los) polimorfismo(s) causal(es). Puede que una asociación no se replique en estudios subsiguientes debido a la existencia de distintos patrones de DL en diferentes poblaciones. Una asociación positiva entre un alelo y un rasgo también puede ser artefactual debido a una mezcla reciente de la población. En una población con una ascendencia mixta, cualquier rasgo presente con una frecuencia mayor en un subgrupo de la población (p. ej., un grupo étnico particular) presentará una asociación positiva con un alelo que también sea más frecuente en dicho subgrupo de la población. Para evitar que la mezcla cause asociaciones espurias, los estudios deberían realizarse en poblaciones grandes y relativamente homogéneas. La asociación positiva entre polimorfismos y fenotipo puede reflejar un error de tipo I o resultados falsos positivos. La principal causa del error tipo I consiste en las comparaciones múltiples en estudios de múltiples polimorfismos del mismo gen, polimorfismos de múltiples genes o fenotipos múltiples.

CONOCIMIENTOS ACTUALES SOBRE LA GENÉTICA DE LA ENFERMEDAD ALÉRGICA

Atopia

Los estudios genéticos en los que se utilizan fenotipos relevantes para la atopia, como las respuestas de IgE específica y la concentración sérica de IgE total, han identificado diversas variantes

genéticas asociadas con la atopía. Por ejemplo, los estudios iniciales de genes candidatos en el caso de genes candidatos funcionales evidentes (p. ej., la vía de señalización de citocinas Th2) han mostrado una asociación constante con la atopía¹. Más recientemente, el uso de los métodos de asociación genómica ha proporcionado datos significativos sobre la base genética de la predisposición atópica. Esto ha permitido identificar una serie de variantes génicas asociadas con fenotipos de atopía en genes, como la cadena alfa del receptor de alta afinidad para la IgE (*FCER1A*), el factor de transcripción que regula las respuestas Th2 *STAT6*, así como la región genética del cromosoma 5q31 que contiene los genes que codifican las citocinas Th2 típicas IL-4 e IL-13.

Como era de esperar, algunos de los loci identificados en estos estudios también se asocian con enfermedades alérgicas como el asma. Por ejemplo, se ha demostrado que la variación del grupo génico de citocinas Th2 en el cromosoma 5 también se asocia con el asma. Este solapamiento entre la variación genética que predispone a la atopía y la que subyace al asma no es sorprendente, dado los conocimientos actuales sobre el papel que desempeñan la IgE y las respuestas inmunitarias mediadas por Th2 en la patogenia de la enfermedad alérgica, y los estudios sobre la heredabilidad que han sugerido que los genes de predisposición a la atopía se solapan con los que predisponen al asma. Sin embargo, lo que es notable es que el solapamiento entre los loci identificados como predisponentes para las concentraciones séricas de IgE y la enfermedad alérgica sea tan pequeño. Por ejemplo, en un gran estudio de GWAS realizado en 10.365 personas europeas con asma diagnosticada por un médico y 16.110 controles, los loci que presentaban una fuerte asociación con las concentraciones de IgE no se asociaban con el asma, a excepción de la IL-13 y la región HLA, lo que sugiere que los determinantes genéticos de la atopía son muy distintos de los que predisponen a las manifestaciones clínicas específicas de la atopía, como el asma¹³.

Asma

El asma ha sido la enfermedad alérgica más estudiada en lo que respecta a la genética. Las variantes genéticas de muchos genes se han asociado con el asma y fenotipos relacionados, como la hiperreactividad de la vía aérea, la respuesta broncodilatadora y la función pulmonar, utilizando métodos de genes candidatos y genómicos, como se ha descrito previamente.

Los estudios genéticos aumentan los conocimientos sobre la patogenia del asma

El estudio de la base genética del asma ha revelado datos sorprendentes sobre la patogenia de esta compleja enfermedad. Al principio, al igual que sucedió con la atopía, la mayoría de los estudios de genes candidatos en el asma se centraron en la asociación de polimorfismos funcionales en los componentes de las respuestas inmunitarias mediadas por Th2. Por ejemplo, el gen que codifica la citocina efectora Th2, IL-13, es uno de los genes que presenta una asociación más constante con el asma y los fenotipos relacionados. Los polimorfismos de varios genes adicionales que codifican proteínas reguladoras de la producción de linfocitos T Th2, como la proteína de unión a GATA 3 (*GATA3*), T-bet, el factor de transcripción necesario para el desarrollo de los linfocitos Th1 (codificado por el gen *TBX21*), y la citocina IL-4, su receptor IL-4R α , y el transductor de la señal posterior *STAT6* se han asociado también de forma repetida con una mayor susceptibilidad al asma y los fenotipos relacionados, y existe evidencia de que puede haber un efecto sinérgico sobre el riesgo de la enfermedad cuando se hereda más de una de estas variantes¹⁰.

Aunque los estudios de estos y otros genes candidatos biológicos han aumentado los conocimientos sobre la base genética de la susceptibilidad al asma, no han proporcionado información nueva sobre los mecanismos biológicos importantes en dicha enfermedad, puesto que el papel de las proteínas codificadas por estos genes ya estaba (por lo general) bien establecido en el asma en ausencia de estudios genéticos. Sin embargo, en estudios genéticos sobre el asma, sobre todo de genes identificados mediante métodos de asociación del genoma completo independientes de una hipótesis, se ha realizado la sorprendente observación de que los genes que codifican proteínas implicadas en respuestas inmunitarias mediadas por Th2 no son los únicos factores, ni siquiera los más importantes, que subyacen a la susceptibilidad al asma. A partir de los estudios de heredabilidad de la enfermedad alérgica, está claro que la propensión a desarrollar atopía está influida por factores distintos a los que intervienen en las manifestaciones clínicas de enfermedades alérgicas como el asma. Sin embargo, estos factores de enfermedad requieren interactuar con la atopía (o con algo más) para desencadenar la enfermedad. Por ejemplo, en el asma, la

broncoconstricción se desencadena sobre todo por una respuesta alérgica a un alérgeno inhalado, acompañada de una inflamación eosinofílica en las vías aéreas, pero en algunas personas que pueden tener «genes de susceptibilidad al asma», pero no atopía, el asma se desencadena por otras exposiciones, como el diisocianato de tolueno. Es posible segregar los genes en los que se ha identificado su contribución al asma en cinco grandes grupos¹:

1. *Genes implicados en modular directamente una respuesta a las exposiciones ambientales.* Entre ellos, se incluyen los genes que codifican los componentes del sistema inmunitario innato que interactúan con las concentraciones de exposición microbiana para alterar el riesgo de desarrollar respuestas inmunitarias alérgicas, como los genes que codifican los componentes de la vía de respuesta al LPS, por ejemplo CD14 y TLR4, lo que subraya la importancia de la inmunidad innata en el asma. Otros genes de respuesta ambiental son los de las enzimas desintoxicantes, como los genes de la glutatión S-transferasa (GST) que modulan el efecto de exposiciones que implican un estrés oxidativo, como el humo del tabaco y la contaminación atmosférica, y el gen *CDHR3* que es un receptor de rinovirus expresado en epitelios, en el que se ha identificado una asociación con exacerbaciones de asma grave en la primera infancia.
2. *Genes implicados en mantener la integridad de la barrera epitelial en la superficie de las mucosas* y que provocan la señalización del epitelio al sistema inmunitario después de la exposición ambiental. Por ejemplo, el gen *PCDH1*, que codifica la protocadherina-1, un miembro de una familia de moléculas de adhesión celular que se expresa en el epitelio bronquial, también se ha identificado como un gen de susceptibilidad para la HRB. La interleucina-33, identificada por métodos tanto de gen candidato como genómicos, se produce en el epitelio de las vías aéreas en respuesta a la lesión y dirige la producción de citocinas asociadas a Th2, como la IL-4, IL-5 e IL-13.
3. *Genes que regulan la respuesta inmunitaria*, incluidos los que regulan la diferenciación Th1/Th2 y la función efectora como se ha descrito antes, pero también otros, como *IL6R*, identificado recientemente en un estudio de GWAS en la población australiana, y que pueden regular el nivel de inflamación pulmonar.
4. *Genes implicados en la determinación de la respuesta tisular a la inflamación crónica*, como la remodelación de la vía aérea. Incluyen genes como *SMAD3*, que codifica una proteína de señalización intracelular que se activa por la citocina profibrosa TGF- β .
5. *Genes modificadores de la enfermedad* que, en lugar de determinar la susceptibilidad al asma *per se*, modifican los fenotipos relacionados con la progresión de la enfermedad, como la frecuencia de la exacerbación, la gravedad de la enfermedad y el desarrollo de una obstrucción fija (irreversible) al flujo aéreo. Por ejemplo, en varios estudios se ha demostrado que los factores genéticos pueden modificar el efecto de las exposiciones ambientales, como la vitamina D o la exposición a contaminantes aéreos de tipo partículas en suspensión (PS₁₀), sobre la frecuencia de las exacerbaciones. La aparición de los estudios de asociación genómica en poblaciones con asma grave y exacerbaciones asmáticas puede ayudar a predecir mejor los fenotipos de exacerbación y a subclasificar los pacientes en fenotipos que pueden reflejar una patogenidad y respuesta al tratamiento diferentes, lo que permitirá dirigir mejor el tratamiento².

Desarrollo en las etapas iniciales de la vida y asma

Otra área en la que los estudios genéticos del asma han reforzado las observaciones de la epidemiología tradicional es la importancia que los acontecimientos en las primeras etapas de la vida tienen a la hora de determinar la susceptibilidad al asma. Varios estudios genéticos han proporcionado actualmente evidencia que respalda el papel que los efectos sobre el desarrollo en las primeras etapas de la vida tienen en la enfermedad alérgica. Por ejemplo, una gran proporción de variantes genéticas asociadas con parámetros de la función pulmonar adulta en un estudio de GWAS mostraron unos efectos constantes sobre la función pulmonar en niños (7-9 años), y se ha demostrado que algunas se asocian con la función pulmonar en lactantes. Esto sugiere que los determinantes genéticos de la función pulmonar en adultos pueden actuar en parte a través de efectos sobre el desarrollo pulmonar o, alternativamente, que algunos determinantes genéticos del crecimiento pulmonar y del deterioro de la función pulmonar son compartidos.

En resumen, los estudios genéticos han demostrado que la variación de los genes que regulan las respuestas inmunitarias atópicas no es el único factor, ni siquiera el principal, que determina

la susceptibilidad al asma. Esto ha proporcionado una evidencia sólida adicional de la importancia de los factores de respuesta tisular local y de los factores de susceptibilidad epitelial en la patogenia del asma y de otras enfermedades alérgicas.

Dermatitis atópica

Al igual que sucede con el asma, se sabe desde hace mucho tiempo que la base genética de la dermatitis atópica (DA, eczema) es un rasgo complejo, en el que la susceptibilidad a la enfermedad implica interacciones entre múltiples genes y factores ambientales¹⁵. Los estudios de heredabilidad respaldan la implicación tanto de los factores genéticos relacionados con la atopía en general, como también de genes de la DA específicos de la enfermedad, de modo que el riesgo de DA en un niño es mucho mayor si uno o ambos progenitores tienen DA, que si uno o ambos progenitores tienen asma o rinitis alérgica. Aunque la mayoría de los estudios de genes candidatos han analizado los polimorfismos en genes relacionados con las respuestas inmunitarias alérgicas, más recientemente varios estudios han investigado genes que codifican proteínas implicadas en la barrera epidérmica. Esto se ha reforzado por la identificación del gen de la filagrina (*FLG*), que tiene un papel clave en la función de la barrera epidérmica y es uno de los factores de riesgo genético más importantes para la DA¹⁶.

La filagrina (una proteína de agregación de los filamentos) es un componente principal de la envoltura proteolipídica cornificada de la epidermis. Es importante para la permeabilidad al agua y para bloquear la entrada de microorganismos y alérgenos. En 2006, se descubrió que las mutaciones con pérdida de función en el gen *FLG* causaban ictiosis vulgar, un trastorno cutáneo caracterizado por la presencia de piel seca y escamosa, y por una predisposición a la DA y al asma asociada. Posteriormente, se observó que las personas heterocigotas (portadoras de 1 copia) para estos alelos nulos tenían un aumento significativo del riesgo de DA. Se ha estimado que, aunque los alelos nulos del gen *FLG* son relativamente raros en la población caucásica (la frecuencia combinada de portadores de mutaciones nulas de la filagrina es de alrededor del 9%), suponen hasta el 15% del riesgo atribuible poblacional de DA, con una penetrancia estimada del 40-80%; esto sugiere que el 40-80% de las personas portadoras de una o más mutaciones nulas del gen *FLG* desarrollarán DA. El mayor riesgo de sensibilización atópica y de asma atópica en presencia de DA sugiere que la mutación de *FLG* (que provoca un déficit de la función de la barrera epidérmica) podría iniciar una alergia sistémica por la exposición a alérgenos a través de la piel e iniciar la «marcha atópica» en personas susceptibles¹⁶.

Rinitis

En la actualidad, se sabe poco sobre la genética de la rinitis atópica. Se ha observado una agregación familiar en estudios de epidemiología genética, pero los estudios genéticos son escasos. Aún está por demostrar de forma concluyente si la susceptibilidad genética a la rinitis implica la existencia de factores genéticos específicos distintos a los que explican la susceptibilidad a la atopía.

Alergia alimentaria y anafilaxia

Los estudios de heredabilidad indican que la propensión a las reacciones alérgicas a los alimentos tiene un componente hereditario. Sin embargo, los factores genéticos precisos subyacentes están poco investigados en comparación con los estudios de otras enfermedades alérgicas. En un estudio reciente de GWAS sobre la alergia al cacahuete, se identificó una asociación en la región génica del HLA en el cromosoma 6, común a otros muchos estudios de enfermedades mediadas por mecanismos inmunitarios. También es posible que el polimorfismo del gen *FLG* pueda aumentar la susceptibilidad a la alergia alimentaria al incrementar la sensibilización, pues los análisis recientes de secuencia temporal de participantes que inicialmente no tenían eczema han demostrado que en las personas con deficiencia del gen *FLG*, la sensibilización precede al desarrollo de las manifestaciones clínicas de DA. Esto mismo puede ser válido para la alergia alimentaria, sobre todo a alérgenos como el cacahuete, en la que la exposición transcutánea en el ambiente o en preparados tópicos puede desempeñar un papel importante. Las observaciones recientes de que las mutaciones del gen *FLG* se asocian con la alergia al cacahuete respaldan esta teoría. Aunque estas observaciones aún deben replicarse en otras cohortes, demuestran que se puede predecir que esas personas atópicas tienen un riesgo de desarrollar reacciones graves a alérgenos en el futuro, lo que permite aplicar tratamientos preventivos, como inmunoterapia con alérgenos, antes de que desarrollen la sensibilización.

INTERACCIÓN GENES-AMBIENTE

La evidencia de un aumento de la prevalencia de las enfermedades alérgicas en las últimas décadas es muy sugestiva de la existencia de un componente ambiental importante en su patogenia, de modo que el inicio de la enfermedad y su evolución clínica estarían determinados por interacciones entre los genes y el ambiente. Entre las personas afectadas de la población, la influencia relativa de los factores genéticos y ambientales probablemente varíe, y las personas con distintos genotipos relacionados con la alergia tienen distintas sensibilidades a las exposiciones ambientales. Se han sugerido varios patrones posibles de interacción entre genes y ambiente. Por ejemplo, puede ser necesaria la presencia tanto de un gen concreto de susceptibilidad a una enfermedad como una exposición ambiental para que exista un exceso de riesgo de una enfermedad.

En lo que respecta al asma, numerosos datos demuestran que el tabaquismo pasivo aumenta la reactividad de la vía aérea y la incidencia de asma, sobre todo en la exposición prenatal, y que esto interactúa con la susceptibilidad genética para determinar el inicio de la enfermedad. En la actualidad, el análisis del efecto de varios genes de susceptibilidad al asma ha demostrado una interacción con la exposición al humo del tabaco y la variación genética determina la susceptibilidad a la enfermedad.

Otro ejemplo de interacción entre genes y ambiente es la interacción entre los polimorfismos de los componentes de la respuesta inmunitaria innata, como el CD14 y el TLR4 implicados en el reconocimiento y la eliminación de la endotoxina bacteriana (LPS) mediante la activación de una cascada de respuestas inmunitarias innatas. Los polimorfismos de un único nucleótido que modifican la biología de estos receptores podrían influir en los orígenes de la enfermedad alérgica en las primeras etapas de la vida al modificar el efecto de la exposición bacteriana sobre el sistema inmunitario en desarrollo. Varios estudios han demostrado actualmente la interacción entre el polimorfismo de CD14 y los parámetros de exposición a microorganismos, como vivir en una granja, el consumo de leche de granja y los niveles de endotoxina en el polvo doméstico a la hora de determinar la concentración sérica de IgE, la sensibilización y el asma (fig. 2-2). En el futuro, la identificación de los factores que influyen en la variabilidad a la exposición ambiental podría mejorar el tratamiento de la enfermedad alérgica. Las interacciones entre los SNP en una vía causal y una exposición ambiental relevante (p. ej., SNP de la inmunidad innata y vivir en una granja) podrían ayudar a proporcionar pruebas adicionales de que la exposición ambiental es auténticamente causal y no un factor de confusión. Esto podría permitir una prevención primaria mediante modificación ambiental. Además, una mejor caracterización de las interacciones entre

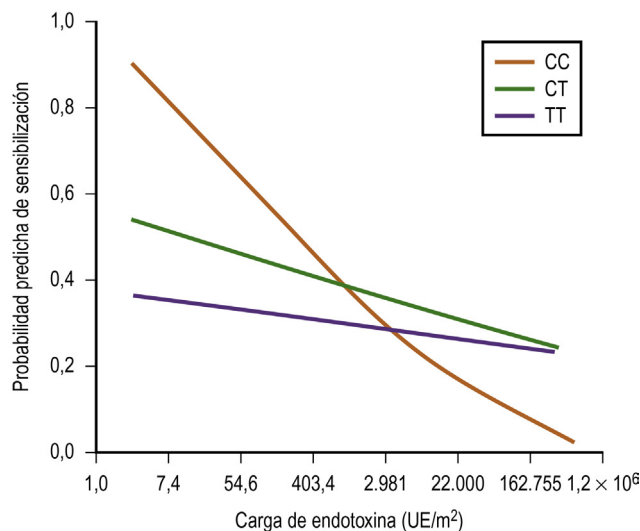


Figura 2-2 El efecto del genotipo sobre la susceptibilidad a la enfermedad puede depender de la exposición ambiental. Por ejemplo, un polimorfismo del promotor del gen de CD14 puede producir un efecto opuesto sobre la sensibilización alérgica dependiendo del nivel de exposición a la endotoxina. La gráfica muestra las curvas de probabilidad predicha ajustada para la sensibilización alérgica a los 5 años de edad en relación con la carga ambiental de endotoxina en niños con los genotipos CC, CT y TT en la región del promotor del gen de CD14 (CD14/-159 C a T). (De Simpson A, John SL, Jury F y cols. *Endotoxin exposure, CD14, and allergic disease: an interaction between genes and the environment. Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(4):386-392.)

genes y ambiente podría ayudar a identificar los grupos de riesgo que más se beneficiarían de las estrategias preventivas. Esta identificación de los grupos de riesgo, el grado de su sensibilidad a la exposición y su frecuencia en la población ayudarán a realizar un análisis de coste-beneficio de los niveles de exposición «seguros» en el contexto de la salud pública.

FARMACOGÉNICA DE LA ENFERMEDAD ALÉRGICA

La farmacogenética describe la relación entre el genotipo (variación genética) y la respuesta a los fármacos. En esencia, la farmacogenética es otro ejemplo de interacción entre genes y ambiente, en el que el ambiente es la exposición a un agente farmacológico/biológico, y el resultado es una respuesta farmacológica terapéutica (incluidos los efectos adversos). Por ejemplo, los agonistas de los receptores β 2-adrenérgicos de corta acción (SABA, *short-acting β 2-adrenoceptor agonists*) y de larga acción (LABA, *long-acting β 2-adrenoceptor agonists*) son los fármacos más prescritos para tratar la broncoconstricción y son los fármacos controladores para el alivio sintomático a largo plazo en el asma. Los estudios farmacogenéticos han demostrado que las variantes de codificación en el gen del receptor β 2-adrenérgico (ADRB2) se asocian con una respuesta broncodilatadora a corto plazo (es decir, respuesta broncodilatadora en un contexto clínico) e identifican a un subgrupo de pacientes en quienes los síntomas empeoran durante el tratamiento habitual a largo plazo con SABA. Otros estudios farmacogenéticos también han identificado variantes genéticas asociadas con respuestas a fármacos, como corticoides y antileucotrienos². Sin embargo, la magnitud de los efectos de estas variantes genéticas sobre la respuesta al tratamiento tiende a ser pequeña y no son verdaderas alternativas terapéuticas. Por tanto, aunque las terapias personalizadas basadas en el perfil genotípico son ya una realidad para algunas enfermedades, sobre todo para algunos tipos de cáncer, aún no son aplicables en enfermedades alérgicas como el asma. No obstante, en la actualidad se están realizando múltiples y prometedores estudios de nuevas terapias dirigidas en el asma que pueden hacer avanzar los métodos de medicina personalizada, incluidos los análisis de respondedores basados en parámetros farmacogenéticos. Por ejemplo, en un estudio de rango de dosis de un agente biológico (pitrakinra, una variante de la IL-4 recombinante humana) que inhibe la vía IL4/13, se evidenció un efecto dosis-respuesta significativo sobre el criterio de valoración primario de exacerbación del asma, que sólo se observó en personas con un genotipo específico de IL4R que representa alrededor del 33% de la población de pacientes (fig. 2-3). Debido a que las terapias biológicas dirigidas que se están desarrollando serán caras, los biomarcadores (como los elementos predictivos farmacogenéticos de respuesta)

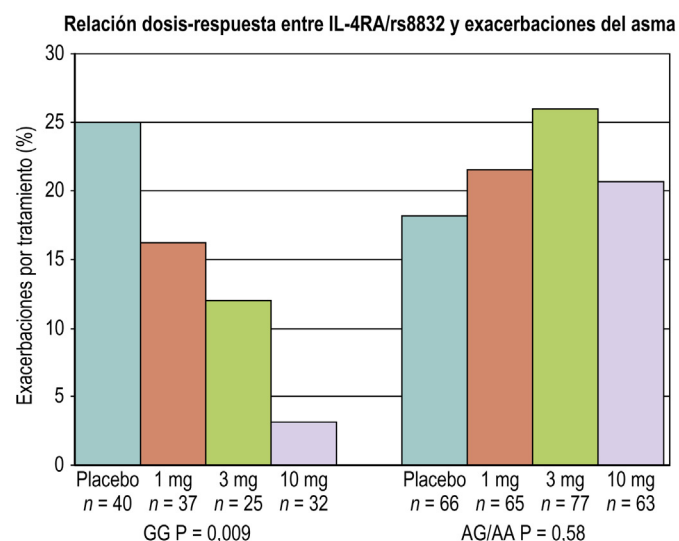


Figura 2-3 Polimorfismos de IL4RA y reducción de exacerbaciones del asma en respuesta al tratamiento con un antagonista del receptor de interleucina-4 (pitrakinra). Las personas con el genotipo rs8832 GG presentaron una reducción significativa de las exacerbaciones dependiente de la dosis (placebo/1 mg/3 mg/10 mg). No existía una relación dependiente de la dosis con las exacerbaciones en los sujetos con los genotipos AG/AA. (Adaptada de Slager RE, Otulana BA, Hawkins GA y cols. *IL-4 receptor polymorphisms predict reduction in asthma exacerbations during response to an anti-IL-4 receptor [alpha] antagonist*. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 516-22, e4.)

podrían mejorar el uso dirigido de la terapia en las personas que más se beneficiarían de ella, lo que aumentaría la eficacia y disminuiría el coste de prescribirla a las personas que no se beneficiarían.

EPIGENÉTICA Y ENFERMEDAD ALÉRGICA

La epigenética consiste en los cambios bioquímicos del ADN que no modifican su secuencia, pero que pueden estar inducidos por factores ambientales y transmitirse mediante mitosis y meiosis (es decir, a través de las generaciones). Entre los factores epigenéticos, se incluyen la modificación de las histonas por acetilación y metilación, así como la metilación del ADN (fig. 2-4). La modificación de las histonas, alrededor de las que se enrolla el ADN, modifica la tasa de expresión de proteínas que alteran la transcripción. La metilación del ADN implica la adición de un grupo metilo en las bases citosina específicas en el ADN para suprimir la expresión génica. Se debe destacar que tanto las modificaciones histónicas como la metilación del ADN pueden inducirse en respuesta a exposiciones ambientales, como el tabaquismo y las alteraciones en el ambiente de las primeras etapas de la vida (p. ej., nutrición materna) y estos cambios pueden durar décadas¹⁷.

Hay evidencia de que los factores epigenéticos son importantes en la enfermedad alérgica. Los perfiles epigenéticos difieren entre las personas con y sin enfermedad alérgica, aunque se debe señalar que, en la mayoría de los casos, estas modificaciones epigenéticas podrían ser la causa o la consecuencia de la enfermedad alérgica. Como dato importante, se pueden introducir cambios de las modificaciones histónicas y de la metilación del ADN por los factores de riesgo de alergia, como el tabaquismo, el parto por cesárea y la nutrición materna en las primeras etapas de la vida. Esta evidencia respalda con fuerza que la epigenética es un mecanismo por el que el ambiente influye en el riesgo de la enfermedad alérgica y un mecanismo por el que puede producirse la interacción entre genes y ambiente. Sin embargo, el cambio epigenético inducido por el ambiente en el epigenoma de una persona no puede explicar por sí mismo la heredabilidad observada de la enfermedad alérgica. Esto requeriría que el cambio epigenético se heredase a través de la meiosis y que el efecto de la exposición en una generación pudiese provocar un aumento del riesgo en generaciones posteriores. En el ser humano, se han observado efectos transgeneracionales cuando la exposición ambiental inicial se produjo en la generación F0 y los cambios en la susceptibilidad a la enfermedad aún eran visibles en F2 (nietos). En modelos murinos, la privación de folato en la ascendencia provoca malformaciones congénitas que persisten durante 5 generaciones y

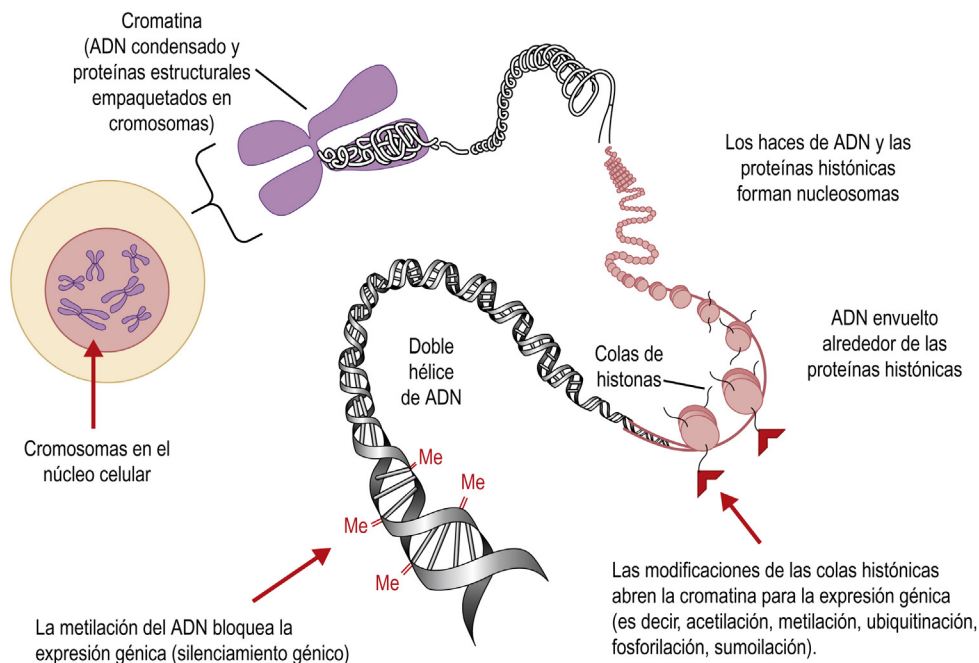


Figura 2-4 Regulación epigenética de la expresión génica. Las modificaciones del ADN y de las proteínas de empaquetamiento asociadas al ADN (histonas) controlan los patrones de expresión génica en cada célula. (De Prescott SL. *The allergy epidemic: a mystery of modern life*. Crawley, Western Australia: UWA; 2011.

lo más probable es que esto se deba a mecanismos epigenéticos. Varias observaciones, como que el tabaquismo en las abuelas aumenta el riesgo de asma infantil en sus nietos, respaldan el concepto de que puede haber efectos epigenéticos transgeneracionales que influyan en la enfermedad alérgica. Esto ha obtenido un respaldo adicional en el estudio de modelos animales, por ejemplo, en un modelo en el que se exponía a ratones a una suplementación con donantes de metilo y presentaban una mayor inflamación de la vía aérea después de la exposición alérgica, este fenotipo persistía en las crías a pesar de la ausencia de exposición en la segunda generación. Es probable que, en el futuro próximo, el estudio de grandes cohortes seguidas desde el nacimiento, prospectivas, con información sobre las exposiciones ambientales maternas durante el embarazo, proporcione datos importantes sobre el papel de los factores epigenéticos en la heredabilidad de la enfermedad alérgica¹⁷.

POTENCIAL PARA LA APLICACIÓN CLÍNICA DE LA GENÉTICA EN LA ENFERMEDAD ALÉRGICA

Los resultados dispares y, en ocasiones, contradictorios de los estudios realizados para identificar los genes de susceptibilidad alérgica reflejan la heterogeneidad genética y ambiental observada en los trastornos alérgicos e ilustran la dificultad de identificar los genes de susceptibilidad para las enfermedades genéticas complejas. Sin embargo, a pesar de esto, en la actualidad la lista de los genes que presentan una asociación sólida con una amplia gama de fenotipos de enfermedad alérgica es cada vez mayor. No obstante, aún no es posible predecir la probabilidad de que una persona desarrolle una enfermedad alérgica basándose solo en la genética. Esto refleja simplemente las interacciones complejas entre distintos factores genéticos y ambientales requeridos tanto para iniciar la enfermedad como para determinar la progresión a un fenotipo más grave en una persona, lo que significa que el valor predictivo de la variación en cualquier gen es bajo, con un riesgo relativo genotípico habitual de 1,1-1,5. Es posible que los estudios genéticos, combinados con una caracterización más sofisticada del paciente para definir subfenotipos de enfermedad alérgica, puedan dar lugar al desarrollo de pruebas genéticas predictivas de enfermedad en el futuro (cuadro 2-2).

Con independencia de cuál sea la utilidad futura de los estudios genéticos sobre la enfermedad alérgica para predecir el riesgo, es improbable que esta sea el área donde los estudios genéticos tengan el máximo impacto en tratamiento y la prevención de estas afecciones, sino que dicha área corresponde a la información que los estudios genéticos han proporcionado (y seguirán haciéndolo) sobre la patogenia de la enfermedad. En resumen, aunque los estudios genéticos de la enfermedad alérgica han permitido la identificación de muchos loci que modifican la susceptibilidad de una persona a la enfermedad alérgica, se requieren más investigaciones para traducir la relevancia estadística de los estudios genéticos y genómicos en un impacto biológico y clínico.

Cuadro 2-2 ¿Cómo afecta la variabilidad genética hereditaria a la enfermedad alérgica?

- Determinación de la susceptibilidad a la atopía
 - Genes «Th2» o de «cambio a IgE» p. ej., la cadena α del receptor de IgE de alta afinidad (FCER1A) asociada a la sensibilización y la concentración sérica de IgE
- Determinación de enfermedad específica de órgano diana en personas atópicas
 - Genes de susceptibilidad al asma
 - «Factores específicos pulmonares» que regulan la susceptibilidad del epitelio pulmonar/fibroblastos a la remodelación en respuesta a la inflamación alérgica, como *ADAM33*
 - Genes de susceptibilidad de dermatitis atópica
 - Genes que regulan la función de la barrera dérmica, como *FLG*
- Influencia en la interacción de los factores ambientales con la atopía y la enfermedad alérgica
 - Determinación de las respuestas inmunitarias a factores que dirigen la desviación Th1/Th2 de la respuesta inmunitaria, como el polimorfismo de *CD14* y *TLR4* y la infección en la primera infancia
 - Modulación del efecto de exposiciones en las que interviene el estrés oxidativo, como el tabaquismo y la contaminación atmosférica sobre la susceptibilidad al asma, p. ej., genes de glutatión S-transferasa
 - Modificación de la respuesta a factores ambientales que intervienen en el inicio de la enfermedad en personas susceptibles, p. ej., *ORMDL3* y *CDHR3* e infección por rinovirus
 - Modificación de la interacción entre factores ambientales y enfermedad establecida, como el polimorfismo genético que regula las respuestas a la infección por virus respiratorios y los síntomas asmáticos
- Modificación de la gravedad de la enfermedad
 - Pueden citarse como ejemplos los polimorfismos del factor de necrosis tumoral α y la gravedad del asma
- Regulación de la respuesta al tratamiento
 - Farmacogenética
 - Pueden citarse como ejemplos los polimorfismos del receptor β_2 -adrenérgico y la respuesta a los β_2 -agonistas

ORÍGENES DE LA ENFERMEDAD ALÉRGICA DURANTE EL DESARROLLO

El concepto de que los acontecimientos y las exposiciones ambientales durante las etapas precoces de la vida desempeñan un papel crucial a la hora de determinar la predisposición a enfermedades futuras ha ganado peso en todas las disciplinas médicas, incluso en aquellas en las cuales la enfermedad no se manifiesta hasta la edad adulta. Esto se basa en la relación inextricable entre las influencias maternas y durante las primeras etapas de la vida sobre muchos aspectos del desarrollo y también en la evidencia de que los patrones de respuesta estructurales, fisiológicos, metabólicos, inmunitarios e incluso conductuales se programan en un grado significativo en las etapas formativas de la vida (fig. 2-5). El incremento de las tasas de una amplia gama de enfermedades no transmisibles (ENT), entre las que se incluyen trastornos autoinmunitarios, metabólicos, cardiovasculares y degenerativos, implica la existencia de factores de riesgo comunes tanto ambientales como del estilo de vida asociados con la modernización progresiva. El mismo hecho de que la inflamación sea una característica común en muchos de estos trastornos subraya el papel central de los efectos inmunitarios¹⁸.

En el caso de las enfermedades alérgicas, que suelen manifestarse en la lactancia y la primera infancia, las implicaciones de los acontecimientos que se producen en las primeras etapas de la vida son más evidentes. Esto, asociado al incremento sin precedentes de casi todas las enfermedades inmunitarias observado en los últimos 50 años, subraya claramente la vulnerabilidad específica del sistema inmunitario en desarrollo a los cambios ambientales actuales. Los mismos cambios actuales del estilo de vida se asocian con un rango mucho más amplio de ENT, lo que sugiere la existencia de factores de riesgo comunes que pueden favorecer los trastornos inflamatorios crónicos (fig. 2-6). Esto, a su vez, sugiere que se logrará una reducción considerable de la carga de todas las ENT si se identifican los factores de riesgo comunes de la inflamación y si se hace mayor hincapié en las estrategias preventivas en las primeras etapas de la vida.

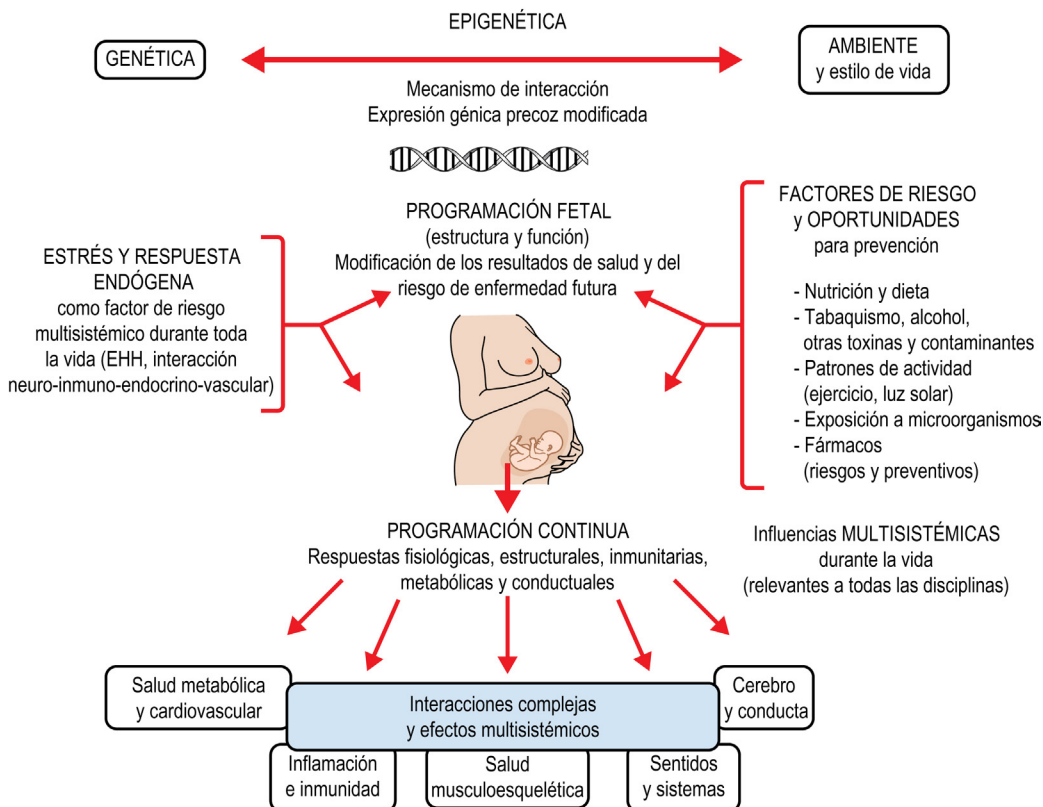


Figura 2-5 Importancia de los acontecimientos de las primeras etapas de la vida en la programación del desarrollo estructural y funcional. Los patrones de respuesta fisiológicos, inmunitarios, metabólicos y conductuales se determinan en una etapa precoz del desarrollo y pueden verse modificados por acontecimientos y exposiciones al comienzo de la vida. Los efectos epigenéticos pueden ser un mecanismo de interacción entre genes y ambiente, que puede modificar el futuro riesgo de enfermedad, con unos efectos potencialmente mayores en las primeras etapas de la vida, cuando los sistemas se están desarrollando. EHH, eje hipotálamo-hipofisario. (Adaptada de la University of Western Australia Developmental Origins of Health and Disease [DOHaD] Consortium, Perth, Australia, 2012.)

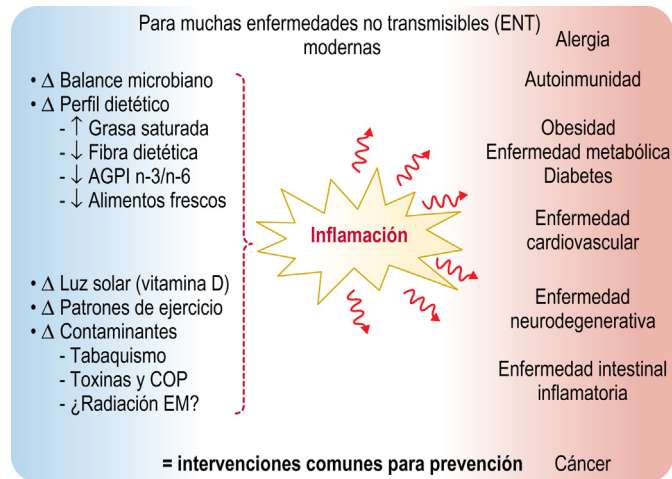


Figura 2-6 Factores de riesgo comunes para muchas enfermedades no transmisibles (ENT); la inflamación es un elemento común. Los cambios del estilo de vida se asocian con un aumento de las enfermedades inflamatorias, lo que sugiere la existencia de factores de riesgo comunes y de un papel central del sistema inmunitario. Muchos factores de riesgo de enfermedad alérgica también intervienen en otras muchas ENT, lo que subraya la necesidad de un enfoque multidisciplinario para la prevención de las enfermedades. AGPI, ácido graso poliinsaturado; COP, contaminantes orgánicos persistentes; EM, electromagnética.

La plasticidad del desarrollo inherente en estas observaciones también proporciona oportunidades para utilizar las mismas vías con el fin de evitar la enfermedad. El desarrollo inmunitario está bajo el control epigenético, y cada vez hay más evidencia de que varias de estas exposiciones ambientales pueden inducir cambios epigenéticos estables en la expresión génica, lo que, previsiblemente, podría transmitirse a la descendencia y las generaciones posteriores¹⁷. Estos paradigmas epigenéticos novedosos proporcionan un nuevo mecanismo para las interacciones entre los genes y el ambiente, que pueden utilizarse en las estrategias de prevención primaria. Además, es probable que las estrategias preventivas dirigidas hacia los factores de riesgo comunes para los efectos de la inflamación y otras muchas ENT puedan tener más beneficios multisistémicos de amplio alcance para la salud humana. Nuestros problemas de salud actuales son globales, interrelacionados y forman parte de los otros retos globales a los que se enfrenta nuestro planeta. Esto subraya la necesidad de contar con una estrategia interdisciplinaria coordinada para prevenir una amplia gama de ENT, sobre todo a medida que las regiones más pobladas del mundo experimentan los mismos cambios ambientales y del estilo de vida. La comprensión del sistema inmunitario en desarrollo es un elemento clave a la hora de definir los efectos multisistémicos del cambio ambiental.

Ambiente materno y programación intrauterina de la enfermedad alérgica

Evidencia de la programación durante el desarrollo

La evidencia más sólida de la importancia de la programación durante el desarrollo en la enfermedad alérgica es la observación de que ya hay diferencias fenotípicas variables evidentes en el momento del nacimiento entre las personas que desarrollarán o no afecciones alérgicas más adelante¹⁹. Por ejemplo, las mediciones de la función pulmonar han mostrado que los niños que desarrollarán asma tienen una alteración de la función pulmonar poco después de nacer en comparación con los niños sanos. En la piel, se ha demostrado que la reducción de la función de barrera a los 2 días y a los 2 meses de edad (medida por la pérdida transepidérmica de agua) precede al desarrollo de eczema al año de edad, con independencia de las variantes génicas de pérdida de función de la filagrina.

Los recién nacidos con predisposición alérgica tienen diferencias evidentes en muchos aspectos de la función inmunitaria al nacer, incluidos los linfocitos T efectoras, los linfocitos Treg, las poblaciones progenitoras hematopoyéticas y las células del sistema inmunitario innato (tabla 2-1). Estos patrones alterados de la función inmunitaria reflejan programas epigenéticos hereditarios debidos a modificaciones secundarias a acontecimientos y exposiciones intrauterinos. Se observa una desviación Th2 persistente hacia activadores policlonales y antígenos vacunales durante el primer año de vida en lactantes con alto riesgo de desarrollar enfermedad alérgica y se asocia

TABLA 2-1 Diferencias en los aspectos de la función inmunitaria neonatal basadas en el riesgo alérgico/ resultados alérgicos

	Basadas en el riesgo alérgico	Basadas en los resultados alérgicos
	Recién nacidos de «alto riesgo» en función de los antecedentes familiares	Recién nacidos que desarrollan una alergia posterior
Respuestas de linfocitos T efectores		
Respuesta de proliferación al nacer	Varios estudios han descrito unas respuestas proliferativas mayores a varios estímulos (evidencia de alteración de los patrones de señalización de los linfocitos T)	Tendencias a respuestas proliferativas mayores (evidencia de reducción de la expresión génica después de la activación)
Respuestas neonatales de citocinas	Reducción de las respuestas Th1 de IFN- γ (múltiples estudios) Hallazgos dispares para otras citocinas: algunas describen una mayor producción de citocinas Th2	Reducción de las respuestas Th1 de IFN- γ (múltiples estudios) Hallazgos dispares para otras citocinas: algunas describen una mayor producción de citocinas Th2
Respuestas innatas		
Expresión neonatal de TLR	Reducción de la expresión de TLR2 y TLR4 en los monocitos y células progenitoras	Aumento de TLR2 en las pDC en un estudio, sin otras diferencias de expresión de TLR
Respuestas de citocinas al nacer	Un estudio mostró una reducción de IL-10 tras la activación del TLR2, otros han mostrado un aumento de la producción de citocinas inflamatorias (IL-6, IL-1 β , TNF- α a múltiples ligandos del TLR)	Un estudio mostró un aumento de la producción de citocinas inflamatorias (IL-6, IL-1 β , TNF- α a múltiples ligandos del TLR)
Función reguladora		
Porcentaje de linfocitos Treg	Reducción de la proporción de linfocitos Treg en recién nacidos de alto riesgo	Tendencias de menor porcentaje de linfocitos Treg al nacer (no concluyente)
Expresión neonatal de <i>Foxp3</i>	Reducción de la expresión de <i>Foxp3</i> (no concluyente, se requieren más estudios)	Tendencias de menor expresión de <i>Foxp3</i> al nacer (no concluyente, se requieren más estudios)
Capacidad supresora	Reducción de la capacidad supresora (no concluyente, se requieren más estudios)	Tendencias de reducción de la capacidad supresora (no concluyente, se requieren más estudios)

con la expresión posterior de dicha enfermedad. Se debe subrayar que la disminución de la producción de citocinas Th1 no se observa siempre en los lactantes con alto riesgo de desarrollar enfermedad alérgica o que posteriormente desarrollan una enfermedad alérgica, sino que esto parece ser un retraso madurativo que, probablemente, esté influenciado por factores genéticos y ambientales y que puede ser necesario al comienzo de la sensibilización a alérgenos.

Las diferencias significativas de magnitud y madurez relativa de la respuesta de los linfocitos T efectores se han asociado con el desarrollo posterior de enfermedad alérgica. Entre ellas, la reducción de la función Th1 (producción de IFN- γ) ha sido la observación más constante; sin embargo, también se ha constatado la reducción de la producción de otras citocinas de linfocitos T, lo que sugiere que las personas propensas a la alergia pueden tener diferencias mayores en cuanto a la función de los linfocitos T. En conjunto, estas observaciones sugieren que las diferencias funcionales precoces pueden influir en la transición de los fenotipos de linfocitos T que se produce durante el desarrollo en la periferia poco después del nacimiento, y aumentar el riesgo de presentar una enfermedad alérgica en fases tempranas de la vida.

Exposiciones en el ambiente materno durante el embarazo y riesgo de enfermedad alérgica en la descendencia

El hecho de que ya existan diferencias evidentes al nacer en la función orgánica e inmunitaria entre las personas que van a desarrollar enfermedad alérgica y las que no sugiere que los factores genéticos y del entorno durante el embarazo y el desarrollo tienen una influencia crucial sobre el riesgo de enfermedad alérgica. Se ha demostrado que una amplia gama de exposiciones ambientales durante el embarazo influye en el desarrollo subsiguiente de alergia en la descendencia (fig. 2-7; tabla 2-2).

Aunque la enfermedad alérgica en los progenitores es uno de los principales factores de riesgo para la alergia en los hijos, lo que refleja el efecto de factores genéticos hereditarios (como se ha descrito antes), está claro que la alergia materna (y, por tanto, un posible ambiente intrauterino alterado) tiene un efecto adicional sobre el riesgo de alergia en el hijo. Aparte del estatus de

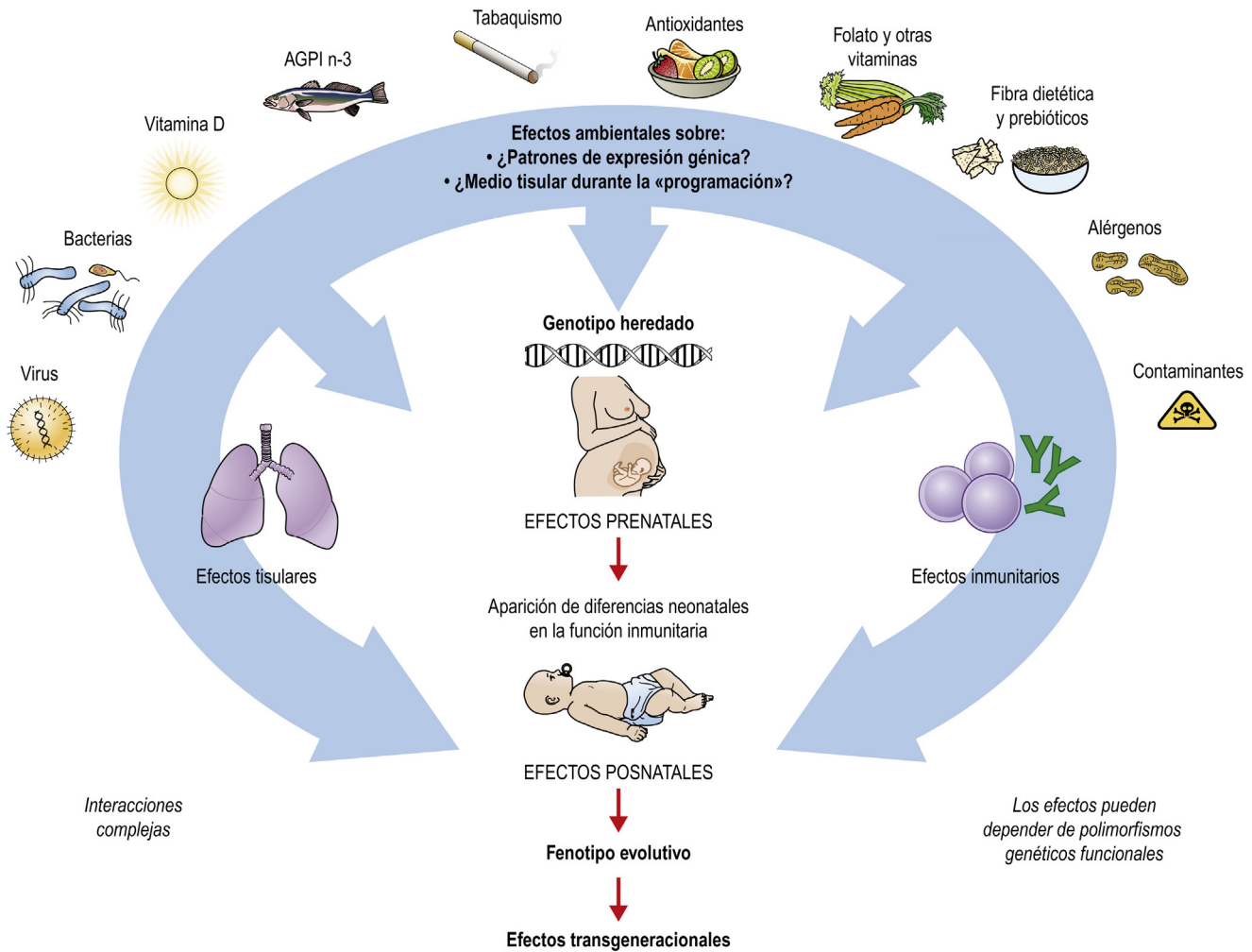


Figura 2-7 Interacciones precoces entre genes y ambiente en la patogénesis de la enfermedad alérgica. Una amplia gama de factores ambientales, que actúan en el período prenatal o posnatal, influyen en la maduración de la competencia inmunológica, por lo que modulan el riesgo de desarrollar enfermedades alérgicas. Además de los efectos sobre los patrones iniciales de expresión génica, algunos de estos factores podrían modificar el medio tisular local durante la programación inmunitaria inicial. (De Holt PG, Sly PD, Prescott SL. *Early life origins of allergy and asthma*. En: Holgate ST, Church MK, Broide DH, Martinez FD, eds. *Allergy: principles and practice*. 4.ª edición. Londres: Elsevier; 2012.)

enfermedad alérgica, otras características maternas también influyen en el riesgo de alergia de la descendencia. La obesidad materna (un índice de masa corporal de al menos 35) y una mayor ganancia de peso durante el embarazo (aumento de al menos 25 kg) incrementan el riesgo infantil de asma, pero no de eczema ni de rinitis. La obesidad materna también se asocia a un menor recuento de eosinófilos y linfocitos T cooperadores CD4⁺ en la sangre del cordón del feto, así como a una alteración de las respuestas inmunitarias innatas de las células de la sangre del cordón.

El tabaquismo materno durante el embarazo es una de las exposiciones intrauterinas mejor estudiadas y se sabe desde hace décadas que incrementa el riesgo de padecer múltiples enfermedades alérgicas. También se ha demostrado que el tabaquismo de las abuelas durante el embarazo aumenta el riesgo de asma en los nietos, aunque los datos son contradictorios. Se ha sugerido que otras exposiciones maternas, como los contaminantes químicos atmosféricos, influyen en el riesgo de presentar alergia infantil. Unos niveles más altos de exposición al dióxido de nitrógeno, hollín y partículas en suspensión de diámetro $\leq 2,5 \mu\text{m}$ (PS_{2,5}) en el lugar de nacimiento del niño se han asociado a un mayor riesgo de asma, y se ha demostrado que un aumento de los niveles de exposición materna a PS₁₀ durante los últimos meses del embarazo se asocia con un aumento de la inflamación y la disminución de los niveles de citocinas reguladoras en la sangre del cordón umbilical.

Es cada vez más probable que la importancia de la biodiversidad microbiana en el embarazo se haya subestimado. Aunque el microbioma intestinal materno es un determinante importante de la colonización posnatal del lactante, también tiene efectos prenatales recién identificados

TABLA 2-2 Factores ambientales durante las primeras etapas de la vida asociados con variaciones en el desarrollo inmunitario y el riesgo alérgico

Efectos y asociaciones descritos	
Contaminantes ambientales	
Tabaquismo materno (y exposición pasiva)	Efectos sobre la proliferación neonatal de linfocitos T, las respuestas de citocinas y las respuestas mediadas por mecanismos innatos (TLR) (y el riesgo subsiguiente de asma).
Partículas de combustión del diésel	Efectos sobre la expresión de citocinas de los linfocitos T en modelos animales (asociada con efectos epigenéticos). Asociaciones con riesgo de asma en el ser humano y variaciones epigenéticas.
Contaminantes orgánicos persistentes	La exposición a PCB y/o pesticidas en el embarazo y la lactancia se asocia con una mayor concentración de IgE en la sangre del cordón umbilical y con un aumento de IgE específica de alérgeno en fases posteriores de la infancia (y con riesgo de asma). Evidencia de efectos epigenéticos.
Factores dietéticos	
Ingesta materna de AGPI n-3	Efectos sobre la proliferación neonatal de linfocitos T, la señalización de linfocitos T y las respuestas de citocinas mediadas por TLR. Los efectos parecen más significativos en el embarazo que en el período posnatal, con una cierta protección contra el asma, el eczema y la sensibilización en los estudios de intervención.
Ingesta materna de antioxidantes	Algunas asociaciones entre la vitamina E y la reducción de la proliferación neonatal, y un menor riesgo de resultados alérgicos (pero otros estudios demuestran que no hay efectos). Los estudios in vitro y en animales sugieren que el estatus «redox» puede alterar la diferenciación de los linfocitos T.
Vitamina D	Las publicaciones preliminares sugieren un aumento de la expresión neonatal de los genes inductores de tolerancia (ILT3 e ILT4) y de las respuestas de IFN- γ . Sin embargo, otros estudios sugieren una reducción del recuento de Treg. Las concentraciones en el embarazo se asocian con una reducción de las sibilancias, asma y rinitis alérgica, y eczema, aunque no en todos los estudios. Propiedades inmunomoduladoras conocidas sobre las funciones de las células epiteliales, linfocitos B y T, y DC. Se está a la espera de los resultados de varios estudios de intervención que se están realizando.
Folato	Los efectos sobre el desarrollo inmunitario no están claros. Los estudios en animales muestran cambios epigenéticos en el embarazo asociados con efectos inmunitarios atópicos y un mayor riesgo de fenotipo «asmático». Los estudios observacionales en el ser humano muestran una cierta asociación entre los suplementos maternos y los resultados alérgicos (no constante ni concluyente).
Prebióticos (fibra dietética soluble)	Cierta evidencia de efectos antiinflamatorios directos de los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y efectos protectores contra la alergia en varios ensayos controlados aleatorizados. También pueden tener efectos al favorecer la colonización intestinal «favorable».
Factores microbianos	
Exposición microbiana materna en el embarazo	Los recién nacidos de madres de ambientes con alto contenido en microorganismos (granjas) tienen una mayor expresión de TLR y una mayor actividad de los linfocitos Treg, asociada con efectos protectores subsiguientes contra la alergia. Evidencia preliminar de asociaciones epigenéticas. Los estudios en animales también muestran una inmunomodulación y efectos protectores de la exposición microbiana prenatal contra la alergia.
Exposición posnatal/perinatal a microorganismos	Algunos estudios muestran efectos protectores de los suplementos probióticos sobre el eczema (dependiendo de la cepa y de otros factores del huésped). Se han descrito varios efectos inmunitarios de los probióticos.

sobre muchos aspectos del desarrollo fetal. Al contrario que la creencia instaurada de que el útero es «estéril», la transferencia de microorganismos maternos a la descendencia comienza durante el embarazo sano, en el que se detectan microorganismos en el líquido amniótico, membranas placentarias y fetales, sangre de cordón y meconio normales. El microbioma materno se adapta durante el embarazo para modular tanto el metabolismo como la función inmunitaria²⁰, y esto se ve muy influido por los cambios dietéticos (se describe con más detalle posteriormente), que tienen influencias metabólicas e inmunitarias importantes sobre el feto. Las dietas modernas basadas en alimentos refinados y bajos en fibra son un determinante principal de alteraciones de la «homeostasis intestinal» y la maduración inmunitaria^{21,22}. Los cambios en la dieta provocan modificaciones rápidas de la composición del microbioma, incluso en un solo día²³, por lo que esta es una diana importante para mejorar la biodiversidad intestinal. Esto significa esencialmente que hay tanto efectos inmunomoduladores *directos* de la exposición microbiana como efectos *indirectos* mediados por sus metabolitos liberados a la circulación sistémica a partir de la madre.

Existe un interés significativo en saber si la suficiencia de micronutrientes dietéticos o su suplementación y el momento en el que se realiza influyen en el resultado de la enfermedad alérgica²⁴. Los posibles efectos perjudiciales del folato se describieron por primera vez en un modelo murino en el que se analizaron los efectos de la suplementación materna con diversos donantes de metilo, incluido el folato, sobre el desarrollo de la enfermedad pulmonar en la

descendencia. En el ser humano, otros estudios observacionales han asociado los suplementos de ácido fólico al final del embarazo con un mayor riesgo de asma y eczema en la infancia. De nuevo, el momento de la exposición parece ser importante, pues en un metaanálisis reciente no se observó evidencia de un mayor riesgo de asma con una suplementación de ácido fólico periconcepcional precoz usada para prevenir los defectos del tubo neural (DTN).

Los modelos animales sugieren que la vitamina A desempeña un papel clave en el desarrollo de respuestas de anticuerpos y de linfocitos Treg, y los estudios en seres humanos sugieren que tiene efectos importantes sobre el desarrollo pulmonar. La vitamina D *in vitro* tiene efectos inmunomoduladores relevantes, pero se han publicado muchos estudios contradictorios sobre los resultados de la alergia y el asma en relación con la insuficiencia de vitamina D. En general, los estudios observacionales de cohortes y transversales, en los que se ha descrito una asociación entre concentraciones bajas maternas de vitamina D y un aumento de la atopia en lactantes (incluido el eczema, las sibilancias y la sensibilización alérgica), se han basado en estimaciones de la vitamina D mediante cuestionarios dietéticos, mientras que en los estudios en los que se ha medido la concentración sérica materna de vitamina D al final del embarazo o en la sangre de cordón umbilical, por lo general no se han descrito las mismas asociaciones. Se están realizando dos ensayos controlados aleatorizados con el fin de investigar el potencial de la suplementación con vitamina D en el embarazo para influir en los resultados atópicos (VDAART y ABCvitD, NCT00920621 y NCT00856947). Otras exposiciones nutricionales, como los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) n-3 dietéticos, tienen efectos favorables sobre el sistema inmunitario en desarrollo tanto en el período intrauterino como en el posnatal, pero lograr un balance favorable AGPI n-3/n-6 en un período anterior del desarrollo podría tener un mayor potencial para reducir la carga y el riesgo de enfermedad alérgica.

Por último, cada vez hay un mayor interés por el papel de la fibra dietética como factor inmunomodulador importante, debido sobre todo a la creciente observación de los potentes efectos antiinflamatorios de los metabolitos de los ácidos grasos de cadena corta. La microflora del colon fermenta la fibra dietética para producir ácidos grasos de cadena corta (AGCC), como el acetato, butirato y propionato, que en una serie de estudios de referencia han demostrado mediar en los efectos inmunomoduladores protectores de las bacterias comensales²⁵⁻²⁷. Un contenido alto de fibra en la dieta aumenta significativamente los metabolitos de los AGCC tanto en las heces como en el suero²², con una supresión sistémica de las respuestas alérgicas en las vías respiratorias²⁸. Los primeros estudios sobre el tema han mostrado que estos metabolitos de la fibra dietética derivados de los microorganismos (butirato) estimulan el desarrollo de células dendríticas (DC) inductoras de tolerancia y la diferenciación de Treg, que median estos efectos mediante cambios epigenéticos, incluida la modificación de la cromatina en el locus *Foxp3*^{25,27}. Tanto en adultos como en lactantes, los oligosacáridos prebióticos estimulan selectivamente el crecimiento de la microbiota intestinal inmunomoduladora, con efectos favorables sobre los parámetros de colonización, metabólicos e inmunitarios^{22,29}. Hasta el momento, la mayoría de los estudios de intervención en el ser humano se han centrado en mejorar la colonización *posnatal* de lactantes, pero por lo general no han evaluado los efectos metabólicos de los AGCC. Se ha propuesto que los efectos de modular el microbioma materno con fibra prebiótica comienzan en la etapa intrauterina, y que los efectos sobre el sistema inmunitario en desarrollo están mediados, al menos en parte, por los AGCC y los cambios metabólicos asociados. Puede haber efectos posnatales adicionales a través de la leche materna y la colonización del lactante. Un estudio reciente ha demostrado que los suplementos prebióticos (8 g/día en el embarazo y la lactancia) modifican la expresión génica en la leche materna, y aumentan significativamente las citocinas inmunomoduladoras (IL-27) tanto en el calostro como en la leche materna³⁰. Por tanto, es probable que la intervención para aumentar la fibra dietética en una etapa más precoz del embarazo, cuando las respuestas fetales comienzan a iniciarse, sea más eficaz, dada la importancia del microbioma materno en el embarazo para la homeostasis tanto inmunitaria como metabólica.

Desarrollo inmunitario posnatal y enfermedad alérgica

Las diferencias perinatales en las personas propensas a la alergia parecen aumentar con la edad, con diferencias evidentes en los patrones de desarrollo posnatales a medida que la enfermedad alérgica se establece en los niños, como se resume en la [tabla 2-3](#). El desarrollo posnatal de la función inmunitaria Th1 parece evolucionar más despacio en los niños que presentan posteriormente una enfermedad alérgica. La reducción de la capacidad para desarrollar respuestas Th1 en niños con riesgo de padecer enfermedades alérgicas también está implicada en la menor

TABLA 2-3 Diferencias en la ontogenia de las respuestas inmunitarias en lactantes alérgicos y no alérgicos en el período posnatal

Basadas en los resultados alérgicos	
Niños que desarrollan una alergia posterior	
Respuestas de anticuerpos	
IgE	Aumento progresivo de la concentración de IgE específica de alérgeno con la edad (a menudo aumentará la concentración de IgE total)
IgG	Algunos estudios han mostrado una mayor concentración de subclases IgG1 e IgG4 específicas de alérgeno en niños pequeños que desarrollan enfermedad alérgica, aunque su significado no está claro
Respuestas de linfocitos T efectores	
Proliferación	Varios estudios han descrito una mayor frecuencia y magnitud de las respuestas proliferativas a los alérgenos en comparación con los niños no alérgicos emparejados por edad
Respuestas de citocinas	Aumento precoz (presintomático) de la producción de citocinas Th2 específicas de alérgenos (a menudo detectado a los 6 meses de edad en niños que desarrollan una enfermedad alérgica subsiguiente) Maduración más lenta de la respuesta Th1 de IFN- γ posnatal con la edad (varios estudios) en comparación con niños no alérgicos. Sin embargo, una vez que la enfermedad alérgica se establece, algunos estudios muestran una mayor producción de citocinas Th2 y Th1 (patrón denominado Th0)
Respuestas innatas	
Expresión de TLR	Varios estudios sugieren una expresión disregulada de TLR en los monocitos de niños con enfermedad alérgica establecida. Un estudio también ha sugerido una menor expresión de TLR2 en pDC
Respuestas de citocinas	Varios estudios sugieren que los niños con enfermedad alérgica establecida presentan una menor respuesta de TLR (con una menor producción de citocinas innatas). Se necesitan más estudios
Función reguladora	
% de linfocitos Treg y expresión de <i>Foxp3</i>	Los estudios preliminares sugieren una reducción de Treg tímicos, de la expresión de <i>Foxp3</i> y de la función supresora en niños con atopía, pero se necesitan más estudios. En niños alérgicos (p. ej., alergia alimentaria), hay una cierta evidencia de que una mayor proporción de Treg periféricos específicos de alérgenos se asocia con la resolución

respuesta a los antígenos de las vacunas y en la mayor susceptibilidad a las infecciones respiratorias, que, junto con la sensibilización atópica, parece ser un factor de riesgo importante en la patogenia del asma. Por tanto, un «sesgo Th2» relativamente precoz parece consolidarse en la primera infancia, y hacia los 5 años de edad, la producción de citocinas Th2 estimulada tanto por alérgenos como por mitógenos es significativamente mayor en niños alérgicos, lo que sugiere que este sesgo influye en la función inmunitaria adaptativa global. Las estrategias más recientes que utilizan comparaciones más exhaustivas de la expresión génica diferencial en los linfocitos T durante la estimulación utilizando tecnología de micromatrices han identificado evidencia de diferencias presintomáticas en los linfocitos T iniciales. Se están realizando investigaciones para analizar las diferencias en la regulación epigenética del desarrollo de los linfocitos T iniciales en niños alérgicos y no alérgicos. Esta estrategia identificará vías novedosas que pueden ofrecer más información sobre la patogenia de la enfermedad y también pueden proporcionar elementos predictivos precoces de propensión alérgica.

Linfocitos T reguladores

El reciente y drástico aumento de una gama muy amplia de trastornos mediados por mecanismos inmunitarios ha suscitado especulaciones de que los cambios ambientales puedan tener efectos sobre vías inmunitarias «reguladoras» comunes. Una amplia gama de células se han designado linfocitos T reguladores, debido a sus diversas capacidades de suprimir una respuesta efectora o de inducir tolerancia. Entre ellas, se incluyen los linfocitos Treg derivados del timo o los linfocitos Treg naturales, que expresan constitutivamente CD25 (la cadena α del receptor de IL-2), junto con otras moléculas supresoras, incluida la CTLA-4. Los linfocitos Treg también

pueden producirse en la periferia a partir de linfocitos T CD4⁺ o CD8⁺ en condiciones específicas determinadas por la producción ambiental de citocinas por otras células. Es indudable que los linfocitos Treg desempeñan un papel importante en la tolerancia. La enfermedad alérgica puede considerarse una alteración de la tolerancia y su importancia en la enfermedad alérgica se ilustra por los trastornos con manifestaciones alérgicas en los que los Treg están ausentes o son no funcionales. Los lactantes con mutaciones del gen FOXP3 (síndrome IPEX) desarrollan una atopía grave de inicio neonatal y enfermedades autoinmunitarias que requieren un trasplante de médula ósea para su supervivencia. De forma similar, los lactantes con deficiencia del gen que codifica la proteína dedicadora de la citocinesis 8 (*DOCK8*), que también se manifiesta en la lactancia con eczema grave y anafilaxia a alérgenos alimentarios (además de su inmunodeficiencia), presentan una alteración de la actividad supresora de los linfocitos Treg circulantes²⁴.

Los estudios sobre la función de los Treg en recién nacidos suelen respaldar la existencia de una asociación entre una reducción de la función al nacer y los resultados alérgicos. Por ejemplo, la función supresora de los linfocitos Treg de recién nacidos que desarrollaron alergia al huevo está disminuida y los cambios posnatales del recuento de Treg y/o de la función inmunosupresora están inversamente relacionados con los fenotipos de alergia en la lactancia. Mientras que el recambio y la función supresora de los linfocitos Treg de lactantes no atópicos parecen aumentar con la edad, en lactantes atópicos este proceso está retrasado. Un menor porcentaje de linfocitos Treg circulantes al nacer se ha relacionado con exposiciones ambientales, como el tabaquismo y la alergia maternos, y estas cifras bajas se asocian con un mayor riesgo de sensibilización atópica y con el desarrollo de dermatitis atópica en la primera infancia.

Sistema inmunitario innato y desarrollo inmunitario posnatal

Varios hallazgos recientes sugieren que la unión a receptores de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), como los receptores tipo Toll (TLR), en la vida prenatal y en las primeras etapas posnatales es crucial para modelar el sistema inmunitario, y se correlaciona inversamente con el desarrollo de enfermedad alérgica; esto se denomina «hipótesis de la higiene». Junto con la aparición de la hipótesis de la higiene, surgieron especulaciones obvias de que las deficiencias precoces de la función Th1 de los lactantes alérgicos puedan deberse a deficiencias subyacentes en la activación del sistema inmunitario innato. Los productos microbianos tal vez sean los inmunoestimulantes más potentes en el ambiente de la etapa inicial de la vida y es probable que desempeñen un papel clave en la maduración de las vías innatas, los linfocitos Treg y las respuestas Th1, que pueden actuar en conjunto para evitar respuestas alérgicas Th2 inapropiadas.

Aunque las personas alérgicas parecen tener respuestas inflamatorias más intensas a los productos microbianos durante el período perinatal inicial, esto no permite una maduración Th1 suficiente para suprimir las respuestas Th2 específicas de alérgeno. Esto centra la atención en el papel de las citocinas inflamatorias, como la IL-6, a la hora de alterar el equilibrio inicial entre tolerancia e inflamación. Aunque las respuestas inmunitarias innatas son importantes para la defensa del huésped, unas respuestas inflamatorias excesivas son maladaptativas y pueden causar una lesión tisular no deseada. Es posible que la propensión precoz a unas respuestas inflamatorias innatas sea un estímulo para la producción de citocinas, lo que puede «inclinarse la balanza» durante este período crítico de desarrollo de los linfocitos T. El papel que desempeñan estas citocinas en la disminución de las respuestas innatas de los niños alérgicos aún se desconoce.

Microbioma intestinal y desarrollo inmunitario posnatal

El sistema inmunitario de las mucosas debe coordinar e integrar señales ambientales para determinar los resultados inmunológicos o de inducción de tolerancia tras la exposición antigénica. Es probable que este sea el factor dominante que dirige la maduración Th1 y las respuestas inmunitarias reguladoras en el período posnatal. La reducción global de la biodiversidad se ha propuesto como un factor contributivo al aumento de la prevalencia de enfermedades alérgicas y de otras ENT inflamatorias crónicas. Las observaciones de una alteración de la composición de la microbiota intestinal en lactantes que desarrollaron enfermedad alérgica han motivado la realización de muchos estudios sobre el uso de probióticos y prebióticos para «restaurar» una microbiota intestinal evolutiva normal protectora contra la alergia, aunque con un éxito variable. Sin embargo, la nueva evidencia sugiere que es el sistema inmunitario (sobre todo en el tracto gastrointestinal) el que determina la composición de la flora comensal local. Por ejemplo, los

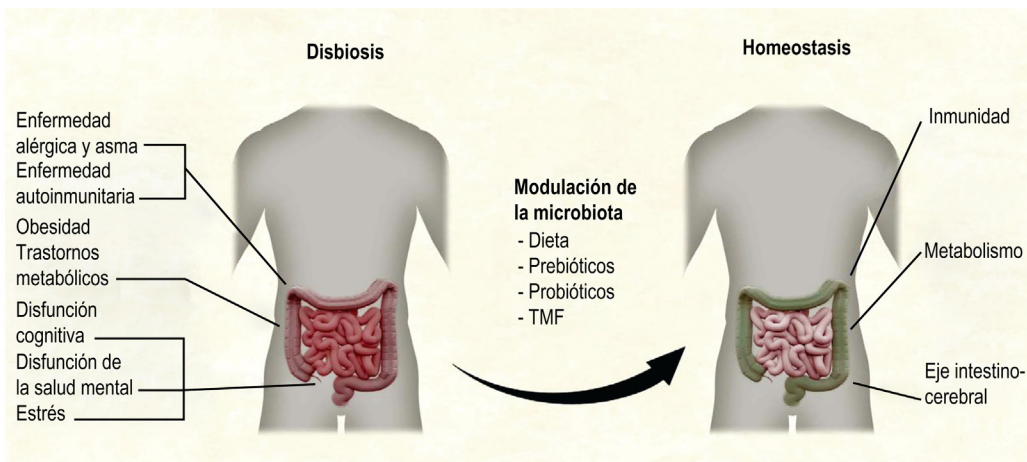


Figura 2-8 La disbiosis es un desequilibrio en la estructura y/o función de la microbiota que altera la homeostasis entre el huésped y los microorganismos. Se ha implicado en una amplia gama de estados patológicos inflamatorios, como la enfermedad alérgica. También hay evidencia sugestiva de que los cambios de la microbiota intestinal tienen implicaciones para la disfunción cognitiva y de la salud mental, así como para las respuestas de estrés. Estas diversas influencias multisistémicas han suscitado el interés por las estrategias dirigidas a modular favorablemente la microbiota intestinal con el fin de lograr la homeostasis. *TMF*, trasplante de microbiota fecal. (De West CE, Renz H, Jenmalm MC, Kozylsryj AL, Allen KJ, Vuillemin P, Prescott SL; *in-FLAME Microbiome Interest Group*. *The gut microbiota and inflammatory non-communicable diseases: associations and potentials for gut microbiota therapies*. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135(1):3-13.)

linfocitos Treg pueden facilitar esto mediante la inflamación y regulación de la IgA para controlar la simbiosis entre el huésped y la microbiota. Por tanto, se ha descrito que las diferencias en la microbiota que se asocian con el desarrollo de enfermedad alérgica podrían reflejar diferencias preexistentes de la función inmunitaria de la mucosa intestinal programada a través de interacciones ambientales y genéticas durante el desarrollo perinatal. El aporte exógeno de varias moléculas inmunomoduladoras, primero a través del líquido amniótico y después en la etapa posnatal por la leche materna, podría ser un determinante crítico de la función inmunitaria y, por tanto, de la composición de la microbiota en el tracto gastrointestinal. Además, cada vez es más evidente la interrelación entre la nutrición y el microbioma, sobre todo los efectos de nutrientes específicos, como la vitamina D y la fibra dietética soluble (oligosacáridos). Además de sus efectos inmunomoduladores directos, estos nutrientes también parecen modular el microbioma.

A pesar de los nuevos datos sobre el papel de la composición de la flora comensal materna durante el embarazo en el modelado de la función inmunitaria de la descendencia, aún estamos muy lejos de comprender la complejidad de esta interrelación en el ser humano. Sin embargo, dado el evidente papel del microbioma a la hora de modelar el desarrollo inmunitario y el riesgo de una serie de enfermedades no transmisibles, incluidas las alergias, se están investigando activamente estrategias de actuación para modular las microbiotas intestinales, como los prebióticos y probióticos, e incluso trasplantes fecales, para el tratamiento y prevención de las ENT (fig. 2-8)^{24,31}.

CONCLUSIONES

Los orígenes de la enfermedad alérgica se encuentran en las primeras etapas de la vida e implican una interacción compleja entre la susceptibilidad genética hereditaria y las exposiciones ambientales precoces. Las variantes genéticas asociadas a alergia, junto con el ambiente intrauterino (influido por las exposiciones y experiencias maternas) producen diferencias fenotípicas, que ya son visibles al nacer, entre las personas que desarrollarán enfermedad alérgica y las que no. Los mejores factores predictivos actuales de asma infantil tienen un cierto grado de imprecisión, lo que sugiere que aún no se han identificado todas las variaciones, exposiciones y efectos de interacción que explican el riesgo de alergia. Sin embargo, en el futuro, una comprensión más completa de las variantes genéticas que subyacen a la susceptibilidad y una identificación más precisa de los factores ambientales que determinan las trayectorias de desarrollo, tal vez permitan aplicar intervenciones en una etapa muy precoz de la vida (quizá en la fase intrauterina), que proporcionen la mejor oportunidad para la prevención primaria de la enfermedad alérgica.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Holloway JW, Yang IA, Holgate ST. Genetics of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2 Suppl. 2): S81-94.
2. *Meyers DA, Bleecker ER, Holloway JW, et al. Asthma genetics and personalised medicine. *Lancet Respir Med* 2014;2(5):405-15.
3. Hemminki K, Li X, Sundquist K, et al. Familial risks for asthma among twins and other siblings based on hospitalizations in Sweden. *Clin Exp Allergy* 2007;37(9):1320-5.
4. Duffy DL, Martin NG, Battistutta D, et al. Genetics of asthma and hay fever in Australian twins. *Am Rev Respir Dis* 1990;142(6 Pt 1):1351-8.
5. Hopp RJ, Bewtra AK, Watt GD, et al. Genetic analysis of allergic disease in twins. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73(2):265-70.
6. Gerrard JW, Vickers P, Gerrard CD. The familial incidence of allergic disease. *Ann Allergy* 1976;36(1):10-15.
7. International HapMap Consortium. A haplotype map of the human genome. *Nature* 2005;437(7063):1299-320.
8. Hindorff LA, Sethupathy P, Junkins HA, et al. Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106(23):9362-7.
9. Ege MJ, Strachan DP, Cookson WO, et al. Gene-environment interaction for childhood asthma and exposure to farming in Central Europe. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(1):138-44.
10. Kabesch M, Schedel M, Carr D, et al. IL-4/IL-13 pathway genetics strongly influence serum IgE levels and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(2):269-74.
11. Howard TD, Koppelman GH, Xu J, et al. Gene-gene interaction in asthma: IL4RA and IL13 in a Dutch population with asthma. *Am J Hum Genet* 2002;70(1):230-6.
12. Simpson A, John SL, Jury F, et al. Endotoxin exposure, CD14, and allergic disease: an interaction between genes and the environment. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(4):386-92.
13. *Lockett GA, Holloway JW. Genome-wide association studies in asthma; perhaps, the end of the beginning. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13(5):463-9.
14. *Martino D, Prescott S. Epigenetics and prenatal influences on asthma and allergic airways disease. *Chest* 2011;139(3):640-7.
15. Bussmann C, Weidinger S, Novak N. [Genetics of atopic dermatitis]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9(9):670-6.
16. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med* 2011;365(14):1315-27.
17. *Lockett GA, Patil VK, Soto-Ramírez N, et al. Epigenomics and allergic disease. *Epigenomics* 2013;5(6):685-99.
18. *Prescott SL. Early-life environmental determinants of allergic diseases and the wider pandemic of inflammatory non-communicable diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(1):23-30.
19. *Lockett GA, Huoman J, Holloway JW. Does allergy begin in-utero? *Pediatr Allergy Immunol* 2015 [Epub ahead of print].
20. Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell* 2012;150(3):470-80.
21. Nauta AJ, Garssen J. Evidence-based benefits of specific mixtures of non-digestible oligosaccharides on the immune system. *Carbohydr Poly* 2013;93(1):263-5.
22. *Thorburn AN, Macia L, Mackay CR. Diet, metabolites, and 'Western-lifestyle' inflammatory diseases. *Immunity* 2014;40(6):833-42.
23. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014;505(7484):559-63.
24. *Campbell DE, Boyle RJ, Thornton CA, et al. Mechanisms of allergic disease – environmental and genetic determinants for the development of allergy. *Clin Exp Allergy* 2015;45(5):844-58.
25. Arpaia N, Campbell C, Fan X, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature* 2013;504(7480):451-5.
26. Fukuda S, Toh H, Hase K, et al. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature* 2011;469(7331):543-7.
27. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 2013;504(7480):446-50.
28. Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med* 2014;20(2):159-66.
29. Slavin J. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. *Nutrients* 2013;5(4):1417-35.
30. Kubota T, Shimojo N, Nonaka K, et al. Probiotic consumption in pregnant and lactating women increases IL-27 expression in human milk. *Br J Nutr* 2014;111(4):625-32.
31. *West CE, Renz H, Jenmalm MC, et al. The gut microbiota and inflammatory non-communicable diseases: associations and potentials for gut microbiota therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(1):3-14.

La bibliografía clave está precedida de un asterisco.

Epidemiología de las enfermedades alérgicas

Adnan Custovic

ESQUEMA DEL CAPÍTULO

<p>INTRODUCCIÓN</p> <p>DEFINICIONES</p> <p>Asma</p> <p>Rinitis alérgica</p> <p>Atopia y sensibilización atópica</p> <p>Alergia alimentaria</p> <p>ESTIMACIONES DE PREVALENCIA MUNDIAL DE ASMA, RINITIS, SENSIBILIZACIÓN ALÉRGICA Y ALERGIA ALIMENTARIA</p> <p>Asma</p> <p>Variaciones geográficas en la prevalencia del asma</p> <p>Asma infantil</p> <p>Asma en adultos</p> <p>Rinitis alérgica</p> <p>Alergia alimentaria</p>	<p>TENDENCIAS DE LA PREVALENCIA A LO LARGO DEL TIEMPO</p> <p>Asma, rinitis alérgica y sensibilización atópica</p> <p>Alergia alimentaria</p> <p>FACTORES DE RIESGO DE ASMA Y ENFERMEDADES ALÉRGICAS</p> <p>La «hipótesis de la higiene»</p> <p>Exposiciones protectoras en áreas rurales</p> <p>Cronología de la exposición</p> <p>Estilo de vida urbano y contaminación atmosférica</p> <p>Alérgenos</p> <p>Interacción entre exposiciones ambientales y predisposición genética</p> <p>OBSERVACIONES FINALES: EPIDEMIOLOGÍA EN EL SIGLO XXI</p> <p>«Ciencia en equipo» para solucionar el rompecabezas del asma y las alergias</p>
--	---

CONCEPTOS CLAVE

- La epidemiología es el estudio de la distribución de la enfermedad y, por extensión, de sus causas y consecuencias, sobre todo en las poblaciones generales.
- Las tasas de sensibilización alérgica y de enfermedades alérgicas han aumentado, aunque el incremento de la prevalencia del asma puede haberse frenado en la población infantil de algunos países desarrollados.
- La enfermedad alérgica es menos frecuente en regiones rurales de países con baja renta per cápita, aunque la sensibilización alérgica puede ser frecuente en estas áreas.
- No se ha logrado explicar satisfactoriamente el aumento de la prevalencia de la enfermedad alérgica. Los grandes cambios en la prevalencia y su distribución sugieren con fuerza un papel principal del ambiente.
- Los factores que inician la alergia y las enfermedades alérgicas deberían diferenciarse de los que las agravan una vez establecidas.
- Las alergias se ven afectadas por factores ambientales, como la dieta, la exposición a una microflora normal y diversa, las infecciones, la exposición a los contaminantes atmosféricos y las exposiciones laborales.
- Los resultados del asma pueden mejorarse considerablemente mediante un tratamiento adecuado.

INTRODUCCIÓN

La epidemiología estudia la distribución de la enfermedad en las poblaciones y aborda los aspectos relacionados con la definición de la(s) enfermedad(es), la morbilidad y mortalidad globales en la comunidad, los factores que pueden causar o predisponer al desarrollo de enfermedad(es)

RESUMEN

Las tasas de prevalencia del asma, de la sensibilización mediada por IgE y de las enfermedades alérgicas varían en todo el mundo, y son las más altas en las naciones anglófonas y en los países desarrollados. En la última parte del siglo xx, la prevalencia del asma se ha multiplicado por 2-3. La evidencia más reciente sugiere que el aumento del asma puede haberse atenuado y que, en algunos grupos de edad, las tasas de asma pueden estar en descenso en áreas de prevalencia elevada. Sin embargo, en muchas partes del mundo, la prevalencia del asma sigue aumentando y las diferencias globales pueden estar acortándose. El intervalo en el que se ha producido el brusco aumento de la prevalencia del asma y las alergias es demasiado corto para que el cambio sea atribuible únicamente a factores genéticos. Por tanto, la respuesta debe estar en las influencias de las exposiciones ambientales y el estilo de vida asociado. Estos dos factores han experimentado cambios rápidos y profundos. Se han producido muchas variaciones ambientales de forma paralela, incluidas modificaciones de los patrones de exposición a microorganismos en las primeras etapas de la vida, el tamaño de las familias y el cuidado de los hijos, la dieta y el ejercicio, el diseño de los hogares y la exposición ambiental a varios contaminantes. Es probable que el aumento de la prevalencia de asma y de enfermedades alérgicas sea una consecuencia de factores ambientales que incrementan el riesgo en personas con susceptibilidad genética mediante interacciones entre genes y ambiente. Por tanto, cuando se identifican factores ambientales protectores y de susceptibilidad en los que pueden realizarse intervenciones, se deberá tener en cuenta la predisposición genética del individuo para permitir el desarrollo de estrategias de prevención específicas del genotipo. Uno de los desafíos a los que se enfrenta la epidemiología en el siglo xxi es determinar el mejor modo de utilizar la enorme cantidad de datos disponibles y cómo integrar las diferentes escalas de datos y los diferentes niveles de medir de forma directa las variables de interés para orientar el diseño de estrategias de prevención personalizada y de tratamientos dirigidos.

PALABRAS CLAVE

Asma
Atopia
ECRHS
Endotipos
Epidemiología
ISAAC
Prevalencia
Rinitis alérgica

y el efecto de las intervenciones (como son las estrategias terapéuticas y preventivas). Por tanto, la atención se centra en las poblaciones en lugar de en los pacientes individuales. En el nivel más simple, esto implica la realización de estudios que miden la frecuencia de la enfermedad en un único punto temporal en una población determinada. Estos estudios también pueden identificar los factores que se asocian con la enfermedad y que pueden cuantificarse en términos de riesgo.

En el área de la enfermedad alérgica, se han realizado muchos estudios transversales, tanto en adultos como en niños, para determinar la prevalencia de estas afecciones e investigar sus factores de riesgo asociados. Algunos de estos estudios con una importancia crucial, como el International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC; <http://isaac.auckland.ac.nz/>) y el European Community Respiratory Health Survey (ECRHS; <http://www.ecrhs.org/>), se revisan en este capítulo. Aquí no se ofrece un panorama completo de la epidemiología de las enfermedades alérgicas, sino que el capítulo se centra en analizar las definiciones de los resultados clínicos relevantes, las estimaciones de prevalencia (incluidos los cambios de la prevalencia a lo largo del tiempo y las diferencias según el área/lugar geográfico), así como la asociación entre la sensibilización mediada por IgE y la enfermedad alérgica sintomática (asma, rinitis alérgica y alergia alimentaria mediada por IgE). Se analizan algunos de los principales factores de riesgo, incluida una breve exposición sobre algunos de los estudios de intervención dirigidos a la prevención primaria (prevención del desarrollo de la enfermedad) y secundaria (reducción de la morbilidad o gravedad).

DEFINICIONES

Una de las dificultades a la hora de comprender la epidemiología, fisiopatología y etiología de las enfermedades alérgicas es la falta de consenso a la hora de definir estas afecciones. En este capítulo, se utiliza el «asma» como ejemplo, pero también se comentan brevemente las definiciones de la rinitis alérgica, la atopia y la alergia alimentaria.

Asma

Ha habido muchos intentos para establecer una definición de consenso del «asma», tanto para la práctica clínica como para los estudios epidemiológicos (tabla 3-1). Sin embargo, a pesar de estos esfuerzos, una revisión sistemática reciente mostró que en 122 publicaciones que investigaron los factores de riesgo asociados con asma infantil se usaron 60 definiciones de «asma» diferentes⁹. Aunque muchas de estas definiciones eran similares (únicamente con diferencias sutiles entre ellas), el impacto global de esta heterogeneidad a la hora de definir el criterio de valoración principal sobre la prevalencia descrita y sobre nuestra comprensión de los factores de riesgo asociados con asma, no está claro. Cuando cuatro de las definiciones más utilizadas de «asma» se aplicaron a una población infantil de alto riesgo, la concordancia global fue del 61%, lo que sugiere que el 39% de los sujetos de un estudio podrían pasar de estar incluidos en el grupo de «asma» a incluirse en el grupo de «no asma» dependiendo de la definición de asma que se utilice⁹. En el resto de este capítulo, se proporciona evidencia para respaldar la idea de que el «asma» no es una única entidad patológica, sino un término genérico usado para describir un síndrome que engloba varias enfermedades, cada una de las cuales tiene sus propios mecanismos fisiopatológicos subyacentes, y elementos ambientales y genéticos asociados^{10,11}. Algunos autores han propuesto abolir el término «asma» por completo, al proponer que los síntomas de asma reflejan una manifestación clínica similar de varias enfermedades distintas¹². Tanto la identificación como la descripción adecuada de estas entidades patológicas individuales (en ocasiones denominadas «endotipos asmáticos»^{10,13}) son cruciales para el avance de la medicina personalizada en el asma¹¹. En este contexto, el «fenotipo asmático» puede considerarse una característica observable, que puede compartirse entre varias enfermedades en el síndrome asmático, mientras que el «endotipo asmático» es una enfermedad única con mecanismos fisiopatológicos, patología y factores de riesgo genéticos y ambientales claramente definidos. Sin embargo, dado que los auténticos «endotipos» de asma aún no se han identificado con absoluta certeza (el asma sensible a aspirina y el asma ocupacional son probablemente lo más parecido a la definición de endotipo), hay que subrayar que, en la actualidad, el «endotipo de asma» es sobre todo un constructo hipotético, cuya utilidad es ayudarnos a comprender mejor la frecuencia de las enfermedades relacionadas con el asma en la población, sus factores de riesgo y mecanismos fisiopatológicos subyacentes¹⁴. A menos que los estudios epidemiológicos encuentren formas

TABLA 3-1 Definiciones de asma

Fuente	Año	Definición
Fundación CIBA ¹	1959	Afección de las personas que presentan un estrechamiento generalizado de las vías aéreas bronquiales, cuya gravedad varía en períodos cortos de forma espontánea o durante el tratamiento.
American Thoracic Society ²	1962	Enfermedad caracterizada por un aumento de la reactividad de la tráquea y los bronquios a varios estímulos y que se manifiesta por un estrechamiento generalizado de las vías aéreas, que cambia de gravedad de forma espontánea o debido al tratamiento.
Organización Mundial de la Salud (OMS) ³	1975	Afección crónica caracterizada por broncoespasmo recidivante debido a la tendencia a desarrollar un estrechamiento reversible de la luz de la vía aérea en respuesta a estímulos de un nivel o intensidad que no induce dicho estrechamiento en la mayoría de las personas.
American Thoracic Society ⁴	1987	Síndrome clínico caracterizado por un aumento de la reactividad del árbol traqueobronquial a diversos estímulos. Los síntomas principales consisten en disnea paroxística, sibilancias y tos, que pueden variar de leves y casi indetectables a graves y no remitentes (es decir, estatus asmático). La manifestación fisiológica principal de esta hiperreactividad es una obstrucción variable de la vía respiratoria, que se produce como fluctuaciones de la gravedad de la obstrucción después del uso de broncodilatadores o corticoides, o un aumento de la obstrucción causado por fármacos u otros estímulos, así como la evidencia de edema de la mucosa bronquial, infiltración de la mucosa o submucosa bronquial con células inflamatorias (sobre todo eosinófilos), descamación del epitelio y obstrucción de las vías respiratorias periféricas con moco.
NHLBI/NIH ⁵	1991	Enfermedad pulmonar con las siguientes características: 1) obstrucción de la vía aérea que es reversible (pero no del todo en algunos pacientes) de forma espontánea o con tratamiento, 2) inflamación de la vía aérea y 3) aumento de la reactividad de la vía aérea a diversos estímulos.
NHLBI/NIH ^{6,7}	1993 1995 1997	Trastorno inflamatorio crónico de las vías aéreas en el que intervienen muchas células, sobre todo mastocitos, eosinófilos y linfocitos T. En personas susceptibles, esta inflamación provoca episodios recidivantes de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos a primera hora de la mañana. Los síntomas suelen asociarse con una limitación generalizada pero variable del flujo aéreo, que es al menos parcialmente reversible de forma espontánea o con tratamiento. La inflamación también provoca un aumento de la reactividad de la vía aérea que se asocia a diversos estímulos.
NIH/NHLBI ⁸	2002	Trastorno inflamatorio crónico de las vías aéreas en el que intervienen muchas células y elementos celulares. La inflamación crónica causa un aumento de la hiperreactividad de la vía aérea que provoca episodios recidivantes de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, sobre todo por la noche o a primera hora de la mañana. Estos episodios suelen asociarse con una obstrucción generalizada pero variable del flujo aéreo, que suele ser reversible de forma espontánea o con tratamiento.

NHLBI/NIH, National Heart, Lung, and Blood Institute/National Institutes of Health.

mejores de distinguir entre los distintos endotipos a nivel poblacional, será difícil descubrir sus factores de riesgo genéticos y procesos fisiopatológicos subyacentes, o identificar nuevas dianas terapéuticas para un tratamiento estratificado, pues cualquier señal se diluirá por la heterogeneidad fenotípica¹¹. La heterogeneidad fenotípica del asma puede causar dificultades a la hora de interpretar los hallazgos en las distintas poblaciones y discrepancias entre los distintos estudios que analizan la epidemiología del asma (p. ej., al estimar la prevalencia del asma y los factores de riesgo asociados). Otros problemas en la epidemiología del asma surgen de las dificultades a la hora de distinguir el estado patológico (es decir, la presencia o ausencia de enfermedad) de los desencadenantes de los ataques agudos de asma.

Rinitis alérgica

Los estudios epidemiológicos sobre la rinitis se han realizado con menos frecuencia, pero es probable que sean tan problemáticos y difíciles de interpretar como los del asma. Es probable que la heterogeneidad fenotípica en la rinitis refleje la del asma, con la existencia de varios endotipos diferentes, pero aún mal definidos de rinitis¹⁵. La mayoría de los estudios se basan

solo en los síntomas referidos, y la mayoría de los cuestionarios recopilan autonotificaciones de los respondedores, confirmando que tienen «rinitis alérgica» o «fiebre del heno». Los síntomas sugestivos de rinitis son el bloqueo y/o prurito nasal, la rinorrea y los estornudos, que pueden ser estacionales (p. ej., relacionados con la exposición al polen en la fiebre del heno) o perennes. En la rinoconjuntivitis, los síntomas también incluyen la afectación ocular, como la irritación conjuntival y el lagrimeo. Sin embargo, estos síntomas son relativamente inespecíficos y, cuando se utilizan solo estudios basados en cuestionarios, pueden confundirse con infecciones virales de las vías respiratorias altas. Teniendo en cuenta todos estos posibles escollos, los estudios epidemiológicos publicados hasta la fecha muestran que la rinitis alérgica es una de las enfermedades crónicas más frecuentes, sobre todo en niños en edad escolar y en adultos jóvenes en países desarrollados.

Atopia y sensibilización atópica

Muchos estudios epidemiológicos han indicado que la sensibilización atópica es un factor de riesgo potente para el asma y la rinitis/conjuntivitis¹⁶. Sin embargo, en distintas partes del mundo existe una variabilidad considerable en cuanto a la fuerza de esta asociación^{17,18}. Además, la mayoría de las personas sensibilizadas (es decir, quienes producen anticuerpos IgE contra alérgenos inhalatorios y alimentarios comunes) no tienen síntomas de asma ni de ninguna otra enfermedad alérgica, y muchas personas sensibilizadas permanecerán asintomáticas durante toda su vida. Una de las razones de las discrepancias de los hallazgos sobre la asociación entre sensibilización y asma puede deberse a la heterogeneidad fenotípica en la definición de asma, que se ha señalado previamente. Sin embargo, pueden surgir dudas similares sobre las definiciones actuales de «atopia» y «sensibilización atópica» usadas en epidemiología y en la práctica clínica. Suele asumirse que la «atopia» puede evaluarse y confirmarse con relativa facilidad mediante pruebas de punción cutáneas o determinando la concentración de IgE sérica específica. A semejanza de la práctica clínica, la mayoría de los estudios epidemiológicos definen la sensibilización atópica como una IgE sérica específica de alérgeno positiva (por lo general, una concentración de IgE específica $>0,35$ kU_A/l) o una prueba de punción cutánea positiva (por lo general, pero no exclusivamente, un diámetro del habón ≥ 3 mm) a cualquier antígeno alimentario o inhalatorio común. Sin embargo, las pruebas «alérgicas» positivas indican únicamente la presencia de IgE específica de alérgeno (en el suero o unida a la membrana de los mastocitos en la piel) y no se relacionan necesariamente con el desarrollo de síntomas clínicos tras la exposición a alérgenos. De hecho, una proporción considerable de personas con pruebas de alergia positivas no tienen signos de enfermedad alérgica¹⁹. Varios estudios han demostrado que la concentración de anticuerpos IgE específicos y el diámetro del habón en la prueba cutánea predicen la presencia y gravedad de las enfermedades alérgicas (tanto alergias respiratorias como alimentarias) mucho mejor que la presencia de una «prueba de alergia» positiva²⁰⁻²². En la actualidad se acepta que la cuantificación de IgE sérica específica de alérgeno en niños pequeños con sibilancias es probablemente el mejor factor predictivo para ayudar a identificar a los que tienen riesgo de desarrollar después asma persistente²³. Además, la concentración de anticuerpos IgE y el diámetro del habón de la prueba cutánea a los alérgenos inhalatorios se asocian con un mayor riesgo de ingresos hospitalarios con episodios agudos de asma tanto en adultos como en niños^{24,25}.

Recientemente, se ha realizado una estratificación de la sensibilización atópica en varios subtipos utilizando un método de aprendizaje automático basado en datos con una inferencia bayesiana para agrupar las «pruebas alérgicas» (pruebas de punción cutánea y determinación de anticuerpos IgE específicos de alérgeno), que se recopilaron longitudinalmente en un estudio poblacional de cohortes desde el nacimiento a la edad escolar²⁶. En este análisis se tuvo en cuenta el momento de inicio de la sensibilización, su progresión y/o remisión, así como el tipo de alérgenos causantes de sensibilización. La mayoría de los niños que se considerarían «atópicos» utilizando las definiciones epidemiológicas y clínicas convencionales se agruparon en cuatro subtipos distintos de sensibilización atópica. En función de sus características, estos subtipos se denominaron: vulnerabilidades atópicas «precoz múltiple», «tardía múltiple», «predominantemente a ácaros del polvo» y «no a ácaros del polvo»²⁶. Este método de estratificación de la atopia basado en datos puso de manifiesto un factor de riesgo inesperado, pero con una asociación muy fuerte para el asma; aunque menos de un tercio de los niños que se consideraron sensibilizados según las definiciones convencionales se incluyeron en la clase «precoz múltiple»,

el riesgo de asma estaba muy aumentado y de forma significativa en los niños de esta clase (con un *odds ratio* de 29,3), pero no en los otros subtipos (fig. 3-1). Además, los niños en el subtipo «precoz múltiple» de atopía tenían una función pulmonar significativamente menor y presentaban un riesgo elevado de exacerbaciones asmáticas en comparación con todas las demás clases (subtipos)^{26,27}.

En este capítulo, la sensibilización atópica no se considerará un fenómeno simple de sí/no respecto a la presencia, inicio, progresión y gravedad de las enfermedades alérgicas. Los nuevos datos sugieren que tanto «asma» como «atopía» son términos genéricos que engloban varios subtipos distintos que difieren en su asociación con la enfermedad alérgica²⁸. En este marco conceptual, una IgE sérica detectable o unas pruebas de punción cutáneas positivas por sí solas no definen la sensibilización atópica. En su lugar, estas pruebas deberían considerarse fenotipos intermedios de una verdadera vulnerabilidad alérgica latente²⁹. Por tanto, a semejanza del asma, puede que la atopía no sea un fenotipo único, sino una suma de varias vulnerabilidades atópicas, que difieren en su relación con la alergia clínica^{26,30}.

Alergia alimentaria

En este capítulo, el interés se centra en la alergia alimentaria mediada por IgE. El diagnóstico de alergia alimentaria se basa en la historia clínica y los resultados de las pruebas diagnósticas. La prueba considerada el patrón oro para confirmar o descartar el diagnóstico es una exposición oral al alimento controlada con placebo²⁰. Sin embargo, muchas alergias alimentarias referidas no se confirman utilizando esta evaluación diagnóstica exhaustiva. Como resultado, puede que la realización de grandes estudios epidemiológicos basados únicamente en cuestionarios no proporcione datos precisos sobre la prevalencia real, y es probable que las estimaciones de la prevalencia obtenidas a partir de cuestionarios sean excesivas. Por tanto, no resulta sorprendente que las revisiones sistemáticas de la literatura sobre la prevalencia de las alergias alimentarias hayan descrito una heterogeneidad considerable entre los distintos estudios y confirmado que las estimaciones de prevalencia basadas en síntomas autonotificados tiendan a ser mayores que las basadas en evaluaciones objetivas^{31,32}.

Para facilitar la realización de futuros estudios, sería útil desarrollar pruebas más sencillas que diferencien con precisión a los sujetos con alergia alimentaria de los tolerantes a los alimentos, sin necesidad de realizar exposiciones alimentarias orales controladas con placebo³².

ESTIMACIONES DE PREVALENCIA MUNDIAL DE ASMA, RINITIS, SENSIBILIZACIÓN ALÉRGICA Y ALERGIA ALIMENTARIA

La mayoría de los estudios han recopilado datos utilizando cuestionarios en los que se pregunta sobre los síntomas, evaluando habitualmente la prevalencia puntual (la proporción de personas en una población con una enfermedad en un punto temporal particular) de enfermedades alérgicas, o de su prevalencia a lo largo de la vida (la proporción de individuos en una población que tienen una enfermedad en algún período de su vida hasta el momento de la evaluación). En los niños, el cuestionario más utilizado se desarrolló para el International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)³³⁻³⁵. Para los estudios en adultos, el cuestionario desarrollado para la International Union against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD)³⁶ fue adaptado para usarlo en la European Community Respiratory Health Survey (ECRHS)³⁷ y la World Health Survey³⁸. En los estudios en los que se usan estas herramientas, se ha descrito que en todo el mundo existe una gran variabilidad de la prevalencia del asma (figs. 3-2 a 3-4), la enfermedad alérgica de las vías respiratorias altas (como la rinitis alérgica), la sensibilización atópica y la alergia alimentaria^{39,40}. Por lo general, se han descrito tasas bajas en los países en vías de desarrollo y una prevalencia mucho mayor en los países «occidentales» desarrollados. Además, en el mismo grupo étnico, existe una variación considerable a lo largo del tiempo y entre áreas geográficas diferentes^{18,41-45}. En general, la sensibilización alérgica y las enfermedades alérgicas aumentan con la riqueza, tanto a nivel del país como individual⁴¹. En la actualidad, un estatus socioeconómico alto determinado según la educación parental sigue siendo un factor de riesgo fuerte de atopía, incluso en países ricos, como Alemania. Por el contrario, en áreas urbanas desfavorecidas de EE.UU., el aumento de las tasas de sensibilización alérgica y asma se relaciona con la pobreza⁴⁶. Estas observaciones son una prueba adicional de que existe un fuerte componente ambiental en la causalidad de estas afecciones, y que la reciente epidemia de enfermedades alérgicas en los

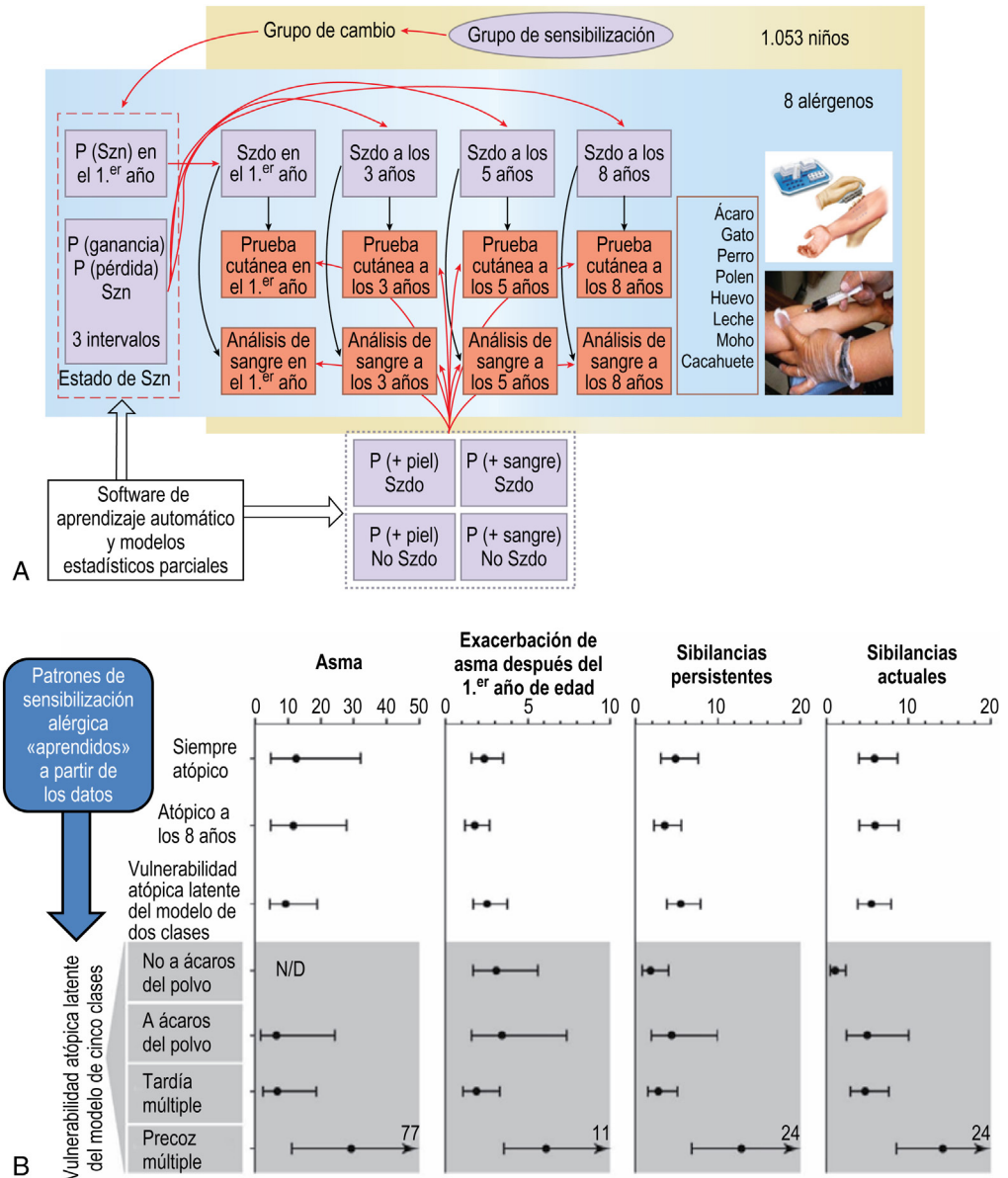


Figura 3-1 A. Planteamiento de la hipótesis que a partir de los datos reveló una estratificación de la atopia. B. Descubrimiento de un factor de riesgo inesperado de asma. P, probabilidad, Szdo, sensibilizado, Szn, sensibilización. (Adaptada de Simpson A, Tan VY, Winn J, Svensen M, Bishop CM, Heckerman DE y cols. *Beyond atopy: multiple patterns of sensitization in relation to asthma in a birth cohort study. Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(11):1200-1206.)

países desarrollados se debe principalmente a cambios ambientales. Por otra parte, los estudios genéticos han demostrado una clara agregación familiar, y varios loci genéticos se han relacionado de forma reproducible con el asma, la atopia y la IgE total en estudios de asociación genómica y análisis de ligamiento^{47,48}, lo que sugiere un componente genético adicional e importante (v. los detalles en cap. 2).

Asma

El asma es una de las enfermedades crónicas más frecuentes a nivel global y afecta a personas de todas las edades en todo el mundo, en ocasiones con formas graves, que a veces son mortales. Se estima que alrededor de 300 millones de personas en todo el mundo tienen asma y que, en 2025, probablemente habrá otros 100 millones de personas afectadas. Las muertes por asma son relativamente infrecuentes y no se correlacionan bien con la prevalencia; la mortalidad mundial global por asma se ha estimado en 250.000 personas.

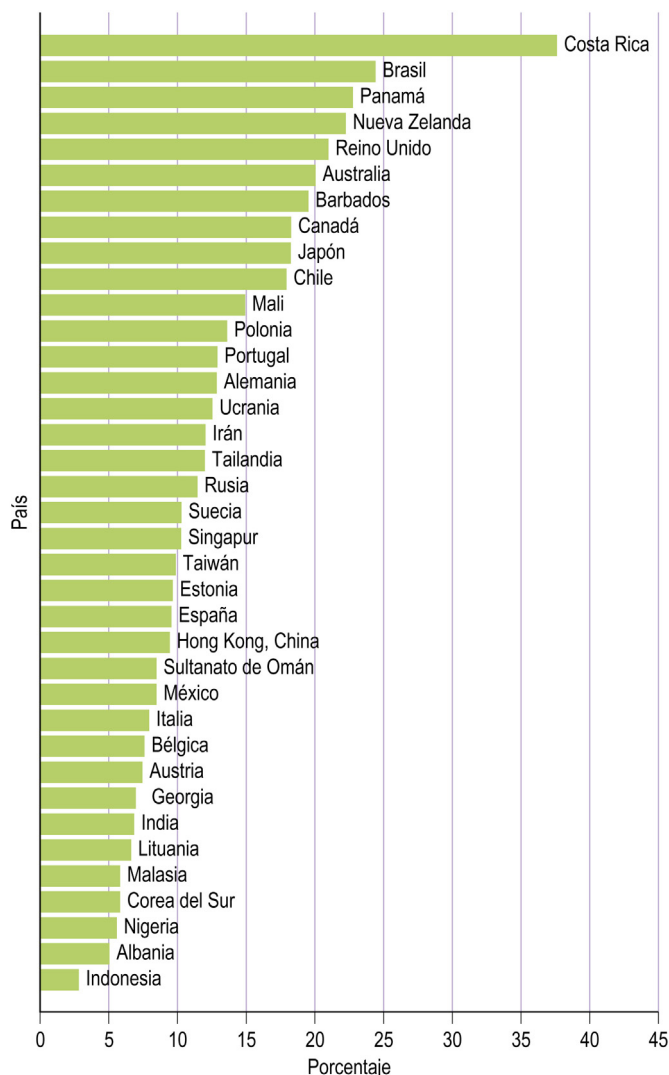


Figura 3-2 Prevalencia de los síntomas de asma por país en niños de 6-7 años, según el estudio International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) III de 1999-2004. (De Asher MI, Montefort S, Bjorksten B y cols. *Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. Lancet* 2006; 368:733-743.)

Variaciones geográficas en la prevalencia del asma

Los datos de estudios internacionales multicéntricos estandarizados han mostrado unas variaciones geográficas sorprendentes en la prevalencia de los síntomas asmáticos en todo el mundo. Las tasas de prevalencia más altas se han observado en países anglófonos (Reino Unido, Australia, Nueva Zelanda, Irlanda, EE.UU.) y Latinoamérica, y las más bajas en el Mediterráneo, Europa Oriental y áreas rurales de África y China^{17,34,36,39,44}. Estos patrones parecen ser comparables en los niños y los adultos, y la prevalencia global del asma parece oscilar del 1% al 18%.

Asma infantil

El International Study of Asthma and Allergies in Childhood^{33-35,39} se inició en 1991 y utilizó un enfoque global y estandarizado para abordar el aumento percibido de la prevalencia del asma y las alergias en todo el mundo, así como la escasez de datos fiables y comparables para medir la escala del problema. La Fase Uno del estudio ISAAC se realizó entre 1992 y 1998, utilizando un cuestionario sencillo validado para medir la prevalencia mundial del asma, la rinitis y la fiebre del heno en 56 países en un estudio que incluyó alrededor de 700.000 niños de 6-7 años y de 13-14 años³⁵. El asma se definió como una respuesta positiva a la pregunta: «¿Ha tenido

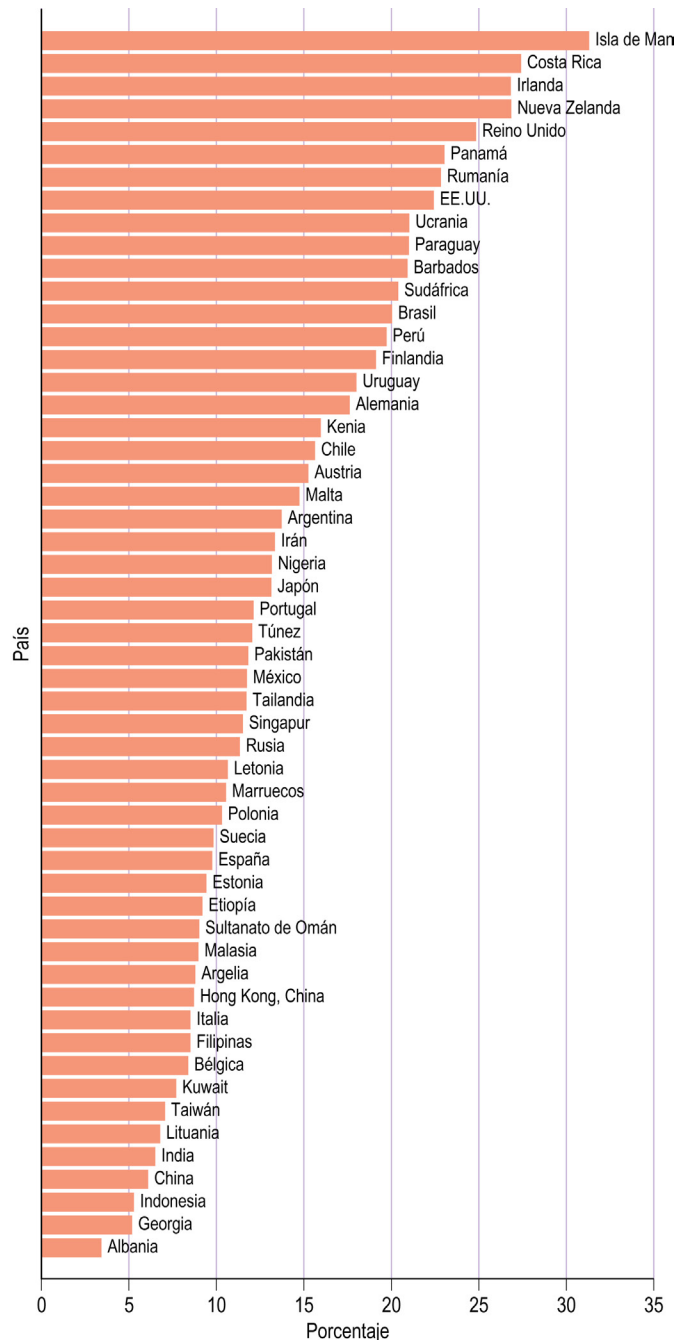


Figura 3-3 Prevalencia de los síntomas asmáticos por país en niños de 13-14 años, según el estudio International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) III de 1999-2004. (De Asher MI, Montefort S, Bjorksten B y cols. *Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. Lancet* 2006; 368:733-743.)

usted (o ha tenido su hijo) sibilancias respiratorias en los últimos 12 meses?». La prevalencia del asma presentaba una variación sorprendente de 20 veces a nivel mundial, con las tasas de prevalencia más elevadas en Reino Unido, Australia, Nueva Zelanda e Irlanda, y las más bajas en Europa oriental, Indonesia, Grecia, China, Taiwán, India y Etiopía. Se observaron variaciones amplias en la prevalencia del asma en poblaciones que parecían genéticamente similares, lo que motivó una serie de estudios de seguimientos en la Fase Dos del estudio ISAAC, en los que se investigaron varios factores ambientales que podrían contribuir al riesgo de enfermedad (incluida la dieta, las infecciones, el ambiente interior y exterior, el clima y los alérgenos)³⁴. En estos estudios, se analizaron las variaciones de prevalencia, observadas en la Fase Uno, en los

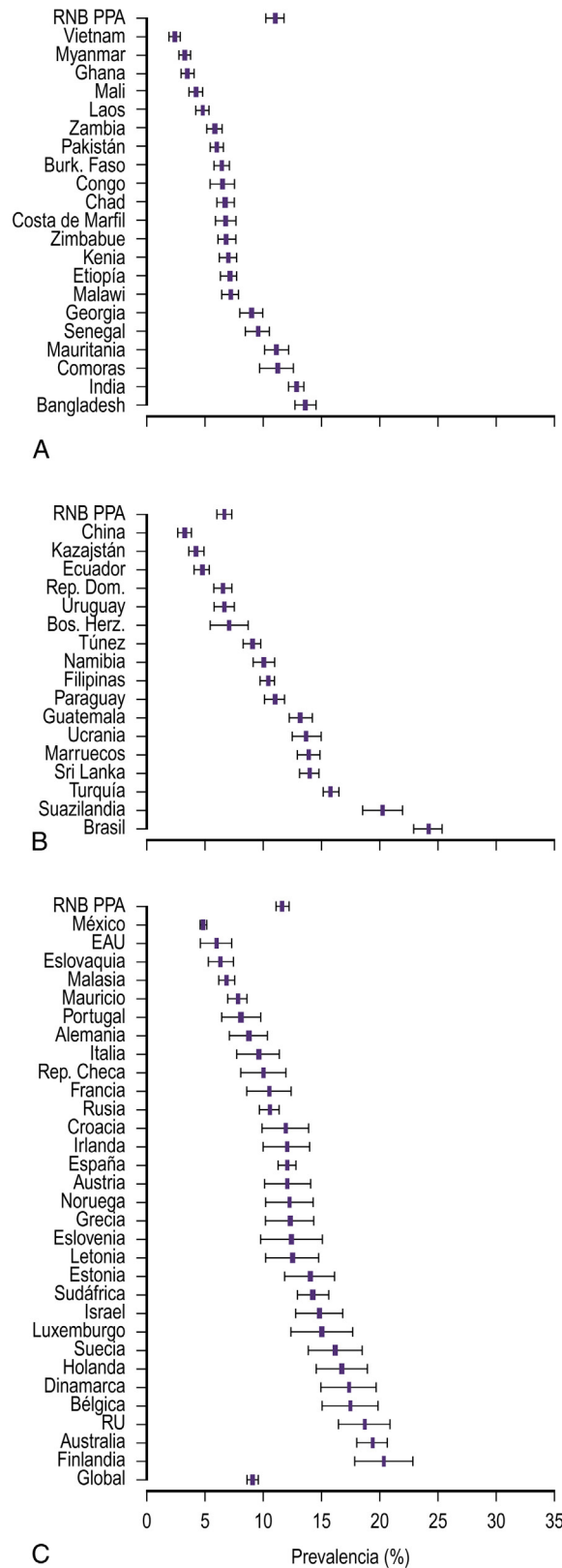


Figura 3-4 A-C. Estimaciones de prevalencia de asma en adultos a partir del estudio World Health Survey por país y por renta nacional bruta. Bos Herz, Bosnia Herzegovina; Burk. Faso, Burkina Faso; EAU, Emiratos Árabes Unidos; Rep., República; Rep. Dom., República Dominicana; RNB PPA, renta nacional bruta per cápita en paridades de poder adquisitivo; RU, Reino Unido. (Reproducida con autorización de la European Respiratory Society ©: European Respiratory Journal Feb 2010; 35(2):279-286; DOI: 10.1183/09031936.00027509.)

niños de 10-12 años. Se han realizado comparaciones entre poblaciones de diferentes centros utilizando parámetros objetivos de enfermedad y la evaluación del entorno, el estilo de vida y el manejo clínico. Sin embargo, no se ha dilucidado ningún factor unificador que explique las diferencias observadas.

Asma en adultos

El European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) es un estudio multicéntrico diseñado para estimar la variación geográfica de la prevalencia, el tratamiento y los determinantes del asma y la alergia en 140.000 adultos de 22-44 años de 22 países, utilizando instrumentos y definiciones estandarizados³⁷. En este estudio se usó un cuestionario validado para evaluar la prevalencia del asma y las enfermedades alérgicas, así como para recopilar información sobre los posibles factores de riesgo. El «asma actual diagnosticada» se definió como una respuesta positiva a haber tenido un episodio de asma en los últimos 12 meses o a estar tomando medicación actualmente para el asma. En este estudio también se pretendía evaluar la prevalencia de la hiperreactividad de la vía aérea, estimar las variaciones en las exposiciones a factores de riesgo conocidos o sospechados para el asma, así como evaluar su contribución a la hora de explicar las variaciones de la prevalencia de la enfermedad. Se seleccionó una muestra aleatoria más pequeña de múltiples centros para utilizar unos cuestionarios más detallados, realizar pruebas de punción cutánea, análisis de sangre para determinar la IgE total y específica, espirometría y exposición a metacolina durante la Etapa II, realizada de 1991 a 1993. A continuación, se realizó el estudio ECRHS II, dirigido a evaluar la incidencia y los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad alérgica, atopia y la pérdida rápida de función pulmonar en adultos de mediana edad (con recogida de muestras de polvo y datos de contaminación atmosférica). El ECRHS III es un estudio de seguimiento de más de 10.000 adultos, que se reclutaron por primera vez en 1992-1994 dirigido (entre otras cosas) a describir el cambio en la prevalencia de los síntomas respiratorios y la sensibilización de IgE en adultos a medida que envejecían.

En el ECRHS se describió una variación de 6 veces en la prevalencia del asma actual entre distintos países³⁷. Había una amplia variación en los síntomas autonotificados de asma, por ejemplo, del 4,1% (IC 95%, 3,1-5,2) en India al 32% (IC 95%, 30,1-33,9) en Dublín, para las sibilancias recientes. La prevalencia de síntomas respiratorios y asma tendía a ser baja en Europa occidental (Bélgica, Francia, Alemania, Suiza, Austria e Islandia), en los países mediterráneos (Grecia, Italia, España, Portugal y Argelia), así como en India. En Australia, Nueva Zelanda, Irlanda, Reino Unido y en el único centro estudiado en EE.UU., las tasas de prevalencia de síntomas asmáticos eran altas. La distribución geográfica de la hiperreactividad de la vía aérea se correspondía bien con la de los síntomas y asma. Se observó una prevalencia elevada de sensibilización atópica en países anglófonos (Australia, Nueva Zelanda, EE.UU. y Reino Unido), mientras que era baja en Islandia, Grecia, Noruega y algunas zonas de España.

Rinitis alérgica

En el estudio ISAAC, la rinoconjuntivitis alérgica se definió, basándose en respuestas a un cuestionario, como estornudos, rinorrea u obstrucción nasal sin resfriado ni gripe, asociados a prurito ocular y ojos llorosos. Se observó una variación de 30 veces en la prevalencia en niños de 13-14 años entre distintas regiones de 56 países (del 1,4% al 39,7%). Las estimaciones para adultos obtenidas en el estudio ECRHS sugirieron una mediana de prevalencia de alergias nasales de alrededor del 21%, con un rango del 9,5% (IC 95%, 8,5-10,6) en Argelia al 40,9% (IC, 95%, 39,2-42,7) en Australia. Los países con tasas de prevalencia elevada fueron Holanda, Bélgica, Francia, Suiza, Reino Unido, Nueva Zelanda, Australia y EE.UU.

Alergia alimentaria

La mayoría de las estimaciones sobre la prevalencia de la alergia alimentaria realizadas hasta el momento se basan en datos de encuestas telefónicas y en estudios transversales. Una encuesta telefónica realizada en 2002 en EE.UU. mostró que el 2,3% de la población general refería alergia al pescado o el marisco⁴⁹. En otra encuesta telefónica, se estimó que la prevalencia de la alergia al cacahuete o a los frutos secos era de alrededor del 1,4% en adultos y de alrededor del 2,1% en los niños⁵⁰. En un estudio realizado en escuelas en Singapur y Filipinas, se estimó que la prevalencia de alergia al cacahuete y los frutos secos era menor del 1%⁵¹. En Australia,

la prevalencia de la alergia alimentaria puede ser mayor que la observada en EE.UU. o en Reino Unido, y la prevalencia de la alergia al cacahuete en niños de 1 año se estimaba en alrededor del 3%⁵².

En contraste con estos datos, una publicación del servicio de atención primaria de Reino Unido, en la que se analizó una gran base de datos de salud que incluía a casi 3 millones de pacientes registrados, con 422 consultas de medicina general, sugirió una prevalencia mucho menor de alergia al cacahuete, con un 0,05%⁵³. Esta prevalencia descrita era mucho menor que las estimaciones derivadas de otras publicaciones de Inglaterra, como las cifras de cohortes de nacimiento no seleccionadas de Southampton y Manchester, que corroboraron los datos de cuestionarios con evaluaciones objetivas detalladas, como pruebas cutáneas, determinación de IgE específica del cacahuete y exposición oral al cacahuete, con una estimación de la prevalencia de alergia al cacahuete en niños de edad escolar de alrededor del 2%^{19,32}. Estos datos sugieren la posibilidad preocupante de que, en el Reino Unido (y probablemente en otros muchos países), una proporción considerable de niños con alergia al cacahuete no sean diagnosticados por sus pediatras de atención primaria y, por consiguiente, no reciban un tratamiento adecuado. Esta sugerencia alarmante subraya la necesidad urgente de abordar este problema. En un metaanálisis de estudios en los que se utilizaron parámetros objetivos (como la sensibilización al cacahuete o la exposición alimentaria) se describió una escasa heterogeneidad entre los distintos estudios en niños de 0-4 años y de 5-16 años, con estimaciones de prevalencia de alergia al cacahuete basadas en la exposición oral al mismo que oscilaban del 0,2% al 1,6% en los distintos países⁵⁴.

Nuestros conocimientos actuales sobre la epidemiología de las alergias alimentarias se parecen a los de las alergias respiratorias antes de la realización de los grandes estudios internacionales estandarizados (como el ISAAC y el ECRHS). Una de estas iniciativas para abordar este problema es el estudio EuroPrevall, dirigido a caracterizar los patrones y la prevalencia de las alergias alimentarias en Europa. Como parte del proyecto, en un estudio de cohorte de nacimiento multicéntrico se reclutaron más de 12.000 recién nacidos en nueve países europeos, entre 2005 y 2009, y todos los niños con sospecha de alergia alimentaria se están evaluando en detalle, incluido con pruebas de exposición oral alimentaria controlada con placebo y doble ciego. Sería importante que se realizasen proyectos similares que utilicen una metodología estandarizada y un fenotipado preciso (incluidas las exposiciones orales a alimentos) tanto en EE.UU. como en el resto del mundo, porque cada vez hay más evidencia sugestiva de que la alergia al cacahuete y otras alergias alimentarias son un problema de salud significativo. La necesidad de abordar este problema es aún más apremiante dado que la evidencia sugiere que prevalencia pediátrica de la alergia alimentaria mediada por IgE puede estar aumentando a una velocidad alarmante.

TENDENCIAS DE LA PREVALENCIA A LO LARGO DEL TIEMPO

Se ha producido un aumento marcado de la prevalencia del asma y las enfermedades alérgicas en el siglo pasado, que se ha documentado en varios estudios transversales⁵⁵ (fig. 3-5). Esta prevalencia creciente de las enfermedades alérgicas sintomáticas se ha acompañado de unas tendencias al alza de la sensibilización mediada por IgE⁴². Parece que, desde la década de 1990, la prevalencia de algunas enfermedades alérgicas (p. ej., asma) puede haber alcanzado máximos en regiones donde previamente se había documentado una prevalencia elevada, mientras que se ha registrado un incremento en varios centros con una prevalencia supuestamente baja, sobre todo en países de renta per cápita baja y media³⁹. Hay que destacar que los incrementos de distintas enfermedades alérgicas pueden no haberse producido simultáneamente; algunos datos sugieren que la fiebre del heno se incrementó en EE.UU ya a mediados del siglo xx, seguida por un incremento del asma entre las décadas de 1960 y 1990, mientras que el aumento de las alergias alimentarias puede haber sido un fenómeno iniciado a finales del siglo xx, con una continuación de esta tendencia en las primeras décadas del siglo actual.

Asma, rinitis alérgica y sensibilización atópica

La Fase Tres del estudio ISAAC (realizada en 1999-2004) fue a grandes rasgos una repetición de la Fase Uno, con un intervalo de alrededor de 7 años para investigar las diferencias de las tendencias temporales a nivel internacional³⁹. Cuando todos los resultados se agrupan, puede

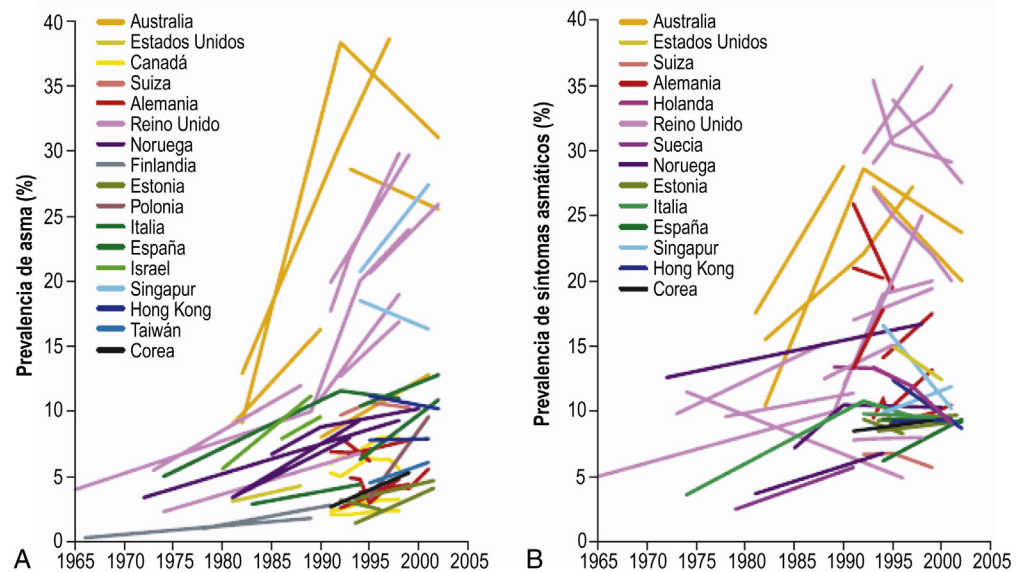


Figura 3-5 Cambios en la prevalencia de asma diagnosticada y de síntomas asmáticos a lo largo del tiempo en niños y adultos jóvenes. (De Eder W, Ege MJ, von Mutius E. *The asthma epidemic*. *N Engl J Med* 2006; 355(21):2226-2235, con autorización.)

observarse que ha habido un incremento de la prevalencia del asma y la rinitis en ambos grupos de edad del 13,2% al 13,7% en el grupo de 13-14 años, y del 11,1% al 11,6% en el grupo de 6-7 años³⁹. Sin embargo, se observaron variaciones amplias entre los centros, y se pusieron de manifiesto patrones diferentes en las distintas regiones. Por ejemplo, se observaron incrementos en Asia-Pacífico, India, Norteamérica, el Mediterráneo oriental y Europa occidental en el grupo de edad más joven, así como en África, Asia-Pacífico, India, Latinoamérica y Europa del norte y oriental en los niños del grupo de más edad. La reducción más marcada de los síntomas de asma actuales se observó en los países anglófonos (reducción del 0,5% en el grupo de 13-14 años y del 0,1% en el de 6-7 años). Se observó un efecto similar para los síntomas de asma grave. En conjunto, es probable que la carga global de enfermedades alérgicas de las vías respiratorias y de sensibilización atópica haya aumentado, y las diferencias geográficas de prevalencia parecen haber disminuido.

Otros investigadores han estudiado la variación en la prevalencia del asma en distintas comunidades que viven en el mismo país. Por ejemplo, en Ghana, se observó que la prevalencia del broncoespasmo inducido por el ejercicio (marcador objetivo de hiperreactividad de la vía aérea y de asma) era significativamente mayor en niños urbanos de familias con alto poder adquisitivo (4,7%) en comparación con niños urbanos pobres (2,2%) y con niños que vivían en comunidades rurales (3,8%)⁴¹. Se observaron diferencias similares para la sensibilización alérgica (determinada objetivamente mediante pruebas de punción cutánea). Un estudio posterior en el que se usó una metodología idéntica demostró que la prevalencia tanto de la sensibilización atópica como del broncoespasmo inducido por el ejercicio se duplicó en un período de 10 años, entre 1993 y 2003⁴².

La proporción de pacientes que consultan con su médico de atención primaria por asma también ha cambiado a lo largo del tiempo, con un incremento de 8 veces en el caso de los niños de hasta 14 años entre 1960 y 1990, y un incremento de 3-4 veces en los adultos (pero, de forma notable, con menos consultas por paciente). La prevalencia del asma registrada en las bases de datos de investigación en atención primaria aumentó del 3% al 5% en 1990-1998 en todos los grupos de edad; sin embargo, las tasas de asma incidente registradas en esa misma base de datos disminuyeron durante el mismo período de tiempo. Es posible que las tasas de ingresos hospitalarios hayan mostrado las tendencias más marcadas, con un incremento constante y significativo en todos los grupos de edad entre 1960 y 1985 (sobre todo para los niños menores de 4 años)³⁶, con una disminución sostenida después de ese período. La mortalidad por asma es relativamente infrecuente y, de forma global, ha mostrado una disminución constante

(p. ej., en adultos jóvenes, la tasa se ha reducido aproximadamente a la mitad, a 1/100.000 al año), lo que tal vez refleje las mejoras de la asistencia sanitaria.

Alergia alimentaria

En EE.UU., tres estudios telefónicos a nivel nacional han sugerido que la prevalencia de la alergia autonotificada al cacahuete en los niños en 2008 era del 1,4%, en comparación con un 0,8% en 2002 y un 0,4% en 1997. En Reino Unido, las tasas notificadas de alergia al cacahuete en tres cohortes de niños de 3-5 años nacidos en 1989, 1994-1996 y 2001-2002 en la misma zona geográfica fueron del 0,5%, 1,4% y 1,2%, respectivamente. Estas tendencias se han confirmado indirectamente en una publicación reciente del estudio ECRHS sobre la prevalencia de la sensibilización alimentaria en una muestra de adultos jóvenes de Europa occidental, EE.UU. y Australia, donde se indicó que la prevalencia de la sensibilización al cacahuete era máxima en el centro de EE.UU., en Portland⁵⁷. Por desgracia, no se dispone de datos para proporcionar estimaciones precisas sobre las tendencias temporales de las alergias alimentarias, y es necesario eliminar esta laguna de conocimientos de forma urgente.

En resumen, la prevalencia del asma, de la sensibilización alérgica y de otras enfermedades alérgicas varía considerablemente en todo el mundo, con cifras máximas en los países anglófonos, más elevadas en regiones occidentales que orientales de Europa y más altas en zonas urbanas que rurales de África. De forma global, la evidencia sugiere que ha habido un incremento marcado (2-3 veces) de la prevalencia del asma en la última parte del siglo xx, que se ha observado en todos los grados de gravedad de síntomas y en todas las edades. La evidencia recopilada más recientemente sugiere que el incremento del asma puede haberse atenuado, y que la prevalencia del asma puede estar disminuyendo, al menos en algunos grupos de edad. Sin embargo, la Fase Tres del estudio ISAAC sugiere que, en muchas partes del mundo, la prevalencia del asma sigue aumentando, y que las diferencias globales pueden estar acortándose.

El marcado incremento de la prevalencia del asma y las enfermedades alérgicas observado desde mediados del siglo xx se ha producido en un período de tiempo demasiado corto para que el aumento se pueda atribuir únicamente a factores genéticos. Por tanto, la explicación de estas tendencias crecientes debe buscarse en las influencias debidas a exposiciones ambientales y al estilo de vida asociado, dos factores que han experimentado cambios rápidos y profundos en la última mitad del siglo. Se han producido muchos cambios ambientales de forma paralela durante este período, incluidos cambios en la dieta y el ejercicio, los patrones de exposición a microorganismos en las primeras etapas de la vida, el tamaño de las familias y el cuidado de los hijos, el diseño de los hogares y la exposición ambiental a varios contaminantes. Se debe subrayar que el incremento de la prevalencia del asma y las enfermedades alérgicas se debe probablemente a factores ambientales que aumentan el riesgo en personas con susceptibilidad genética a través de interacciones entre genes y ambiente, y que el efecto de las exposiciones ambientales suele depender del contexto⁵⁸.

FACTORES DE RIESGO DE ASMA Y ENFERMEDADES ALÉRGICAS

En general, los factores de riesgo de asma y de enfermedades alérgicas pueden dividirse en los que causan su desarrollo y los que desencadenan síntomas en los pacientes con enfermedad establecida (aunque algunos hacen ambas cosas, y los mecanismos por los que esto sucede son complejos e interactivos). Por ejemplo, muchos genes interactúan entre sí y con el ambiente para determinar la susceptibilidad individual. Además de las interacciones entre genes y ambiente, los factores ambientales también pueden interactuar entre sí (p. ej., algunos contaminantes atmosféricos pueden aumentar la alergenidad de los granos de polen). Se dispone de mucha información sobre los supuestos factores de riesgo para el desarrollo de asma en los niños, procedentes sobre todo de varios estudios de cohortes de nacimiento; sin embargo, los datos sobre la enfermedad iniciada en la edad adulta son relativamente escasos. Muchas exposiciones ambientales, como la exposición a alérgenos de interiores y de exteriores, el humo del tabaco, la contaminación atmosférica, infecciones virales y bacterianas, y la dieta (sobre todo la obesidad) son importantes en la etiología y la gravedad del asma. Algunos de ellos se comentan brevemente a continuación.

En el mundo desarrollado, donde la prevalencia de las enfermedades alérgicas es elevada, existe una tendencia general a tener familias más pequeñas, unas condiciones de vida más limpias y a consumir alimentos muy procesados y a menudo esterilizados, con aditivos y modificaciones

del contenido de nutrientes. Un porcentaje de la población en los países en vías de desarrollo (sobre todo en áreas urbanas) está siguiendo este patrón y adoptando ciertos aspectos del estilo de vida «occidentalizado», lo que puede asociarse con un aumento de la enfermedad alérgica. De forma similar, la migración de los países en vías de desarrollo a las naciones desarrolladas puede aumentar el riesgo de alergias en los inmigrantes.

La «hipótesis de la higiene»

La «hipótesis de la higiene» para las enfermedades alérgicas surgió después de una publicación inicial de David Strachan sobre la asociación inversa entre el tamaño familiar y el desarrollo de fiebre del heno⁵⁹, con la sugerencia de que las infecciones en las primeras etapas de la vida podrían ser un factor protector subyacente contra las alergias. Una disminución de las infecciones durante la infancia secundaria a unas condiciones de vida más limpias y un menor contacto con otros niños puede constituir una pérdida de un factor protector, lo que motiva un aumento del riesgo de desarrollar alergias⁶⁰. Después de esta observación inicial, en varios estudios se ha descrito una relación inversa entre las enfermedades atópicas y el hacinamiento, el contacto con otros niños (que se ha estudiado utilizando la asistencia a guarderías como indicador de la exposición) y otros marcadores de un alto nivel de ingresos⁶¹, pero los mecanismos subyacentes no se han dilucidado. En la mayoría de los estudios, la asistencia a la guardería durante el primer año de vida se asoció a unas tasas menores de sensibilización alérgica y de asma atópica (pero, en algunos estudios, la asistencia a la guardería aumentaba el riesgo de sibilancias en la primera infancia)⁶²⁻⁶⁵. De forma similar, se ha demostrado que el contacto con mascotas domésticas en las primeras etapas de la vida (en particular, con perros) protege contra el desarrollo de sensibilización alérgica⁶⁶. El hacinamiento, la asistencia a la guardería y el hecho de poseer un perro pueden asociarse a una mayor exposición ambiental a compuestos microbianos, como endotoxinas^{67,68}, y pueden ser los marcadores de una mayor diversidad microbiana en el ambiente⁶⁹. Aún está por determinar si unas exposiciones elevadas y diversas a los compuestos microbianos explican el efecto protector asociado con un gran tamaño de las familias, con la exposición a otros niños en las primeras etapas de la vida y con el hecho de poseer un perro.

Los estudios en animales de experimentación han demostrado que la microbiota intestinal también puede desempeñar un papel importante. En experimentos con ratones⁷⁰, la colonización del tracto gastrointestinal por bacterias es un prerrequisito para el desarrollo normal de respuestas inmunitarias sistémicas y locales de las mucosas, la ausencia de bacterias se asocia a una alteración de las respuestas inmunitarias y a un predominio de las respuestas de tipo Th2, y la introducción de una microflora gastrointestinal (GI) tiene un efecto protector y permite el desarrollo de tolerancia. Aunque se han observado diferencias en la flora GI entre niños alérgicos y no alérgicos^{71,72}, no se dispone de evidencia concluyente para confirmar el papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de alergias en el ser humano. En varios estudios de intervención en los que se han usado distintos probióticos y prebióticos (así como combinaciones de estos), se han descrito resultados contradictorios⁷³⁻⁷⁵. En general, los estudios de intervención publicados indican un cierto beneficio para la prevención del eczema, pero el efecto sobre la sensibilización alérgica, el asma y la rinitis sigue sin estar claro.

Exposiciones protectoras en áreas rurales

Muchos estudios han señalado una marcada diferencia en la prevalencia de la sensibilización alérgica y las enfermedades alérgicas entre áreas urbanas y rurales en el mismo país (p. ej., Ghana, China, Mongolia, Alemania, Grecia, Polonia, Canadá, etc.)^{41,42,76-79}. Algunos de los estudios sugieren que las personas que se desplazan de las áreas rurales a las ciudades pueden conservar en parte esta protección. Los estudios realizados en áreas rurales de Europa han mostrado una prevalencia considerablemente menor de fiebre del heno y sensibilización atópica en personas que viven en granjas, comparadas con las que viven en la misma zona rural, pero no en granjas^{80,81}. En algunos estudios, se ha descrito que vivir en un entorno de granja tenía un efecto protector similar sobre el asma⁸²⁻⁸⁴. En un estudio longitudinal realizado con más de 13.000 niños sin asma en Canadá, la incidencia acumulada de asma diagnosticada por un médico a lo largo de un período de 2 años fue del 2,3%, 5,3% y 5,7% en niños que vivían en granjas, en una zona rural pero no en granjas y en áreas no rurales, respectivamente⁸⁵. Se han descrito observaciones similares en estudios realizados en adultos (p. ej., la prevalencia de rinitis alérgica en personas de 20-44 años en el ECRHS fue del 20,7%, con una tasa considerablemente menor en ganaderos

de la misma edad, donde era del 14,0%)⁸⁶. Esto plantea la cuestión importante de cuáles pueden ser las fuentes de las exposiciones protectoras en los entornos de granjas. En algunos estudios, se ha sugerido que un componente protector importante del entorno de la granja puede ser la exposición al ganado (p. ej., cuidar de los cerdos además de las granjas lecheras)⁸⁷⁻⁹³ y/o el consumo de leche no pasteurizada⁹³. Podría afirmarse que los niños expuestos al ganado son propensos a estar en contacto con niveles muy elevados de alérgenos, bacterias y hongos, pero aún no se ha identificado ningún «factor protector» específico en el entorno de las granjas que pueda utilizarse en estudios de prevención primaria.

Cronología de la exposición

Cada vez hay más evidencia de que el efecto de cualquier exposición ambiental (incluyendo vivir en una granja) depende en gran medida de la cronología de la exposición. La evidencia global sugiere que puede haber ventanas de oportunidad y de vulnerabilidad a las exposiciones externas durante ciertas etapas del desarrollo. Por ejemplo, el efecto protector de los ambientes de granjas sobre las enfermedades alérgicas parece ser máximo cuando el contacto con la granja se inició durante la infancia, y el de la asistencia a guarderías, cuando esta comenzó en el primer año de vida. La evidencia obtenida hasta el momento sugiere que las exposiciones durante la primera infancia parecen ser fundamentales en el transcurso de la vida para la sensibilización y las enfermedades alérgicas.

Los factores prenatales también pueden desempeñar un papel significativo, bien por mecanismos que actúen en el período intrauterino, o mediante una modulación epigenética de las trayectorias de desarrollo subsiguientes. Por ejemplo, en el estudio PARSIFAL se ha demostrado que el riesgo de sensibilización atópica no solo se veía influenciado por la exposición del niño al entorno de granja, sino también por la exposición materna a establos durante el embarazo⁹⁴.

Estilo de vida urbano y contaminación atmosférica

Además de las exposiciones a microorganismos, otras exposiciones ambientales también pueden asociarse con un hábitat urbano (p. ej., contaminación atmosférica y sedentarismo). Estas exposiciones se han analizado en las últimas décadas, sin conclusiones definitivas. La evidencia sobre la asociación entre la obesidad, el aumento del índice de masa corporal, el sedentarismo y el asma es contradictoria. Algunos estudios sugieren que existe una relación positiva entre la obesidad y el asma. En algunos estudios se han descrito que la obesidad tiene efectos específicos en función del sexo⁹⁵. En la mayoría de los estudios no se ha observado un efecto de la obesidad sobre la atopía.

Aunque existe una evidencia concluyente de que la contaminación atmosférica (p. ej., exposición a corto plazo a niveles elevados de O₃, partículas en suspensión, NO₂ y SO₂) se asocia a un empeoramiento de los síntomas de asma, a una disminución de la función pulmonar, a un aumento de la medicación y al uso de la asistencia sanitaria en los pacientes con enfermedad establecida, el papel de la contaminación atmosférica en el desarrollo del asma y de las enfermedades alérgicas no está aclarado. El conjunto de la evidencia suele sugerir que el efecto adverso de la exposición al tráfico parece más pronunciado para la incidencia de asma que para la sensibilización alérgica. Los contaminantes de interiores, en particular la exposición al humo del tabaco ambiental en interiores, también contribuyen a la morbilidad asociada al asma.

Alérgenos

Nuestros conocimientos sobre la importancia y el papel de la exposición a los alérgenos en el desarrollo de la enfermedad alérgica han cambiado considerablemente en los últimos 25 años⁹⁶. Estas relaciones se han analizado en estudios tanto observacionales como de prevención primaria y en los diferentes estudios se han descrito hallazgos heterogéneos y en ocasiones contradictorios, lo que ha dado lugar a un considerable debate entre los investigadores. Conviene señalar aquí que, en la actualidad, no se conoce con claridad cómo y cuándo se produce la exposición a los aeroalérgenos, ni cuál es la importancia relativa del momento de la exposición (p. ej., exposición en las primeras etapas de la vida frente a exposición posterior) y de la vía de exposición (p. ej., inhalada, oral o transcutánea)⁹⁶. La evidencia disponible sugiere que la relación dosis-respuesta entre la exposición al alérgeno y la enfermedad alérgica puede diferir entre los distintos alérgenos, rangos de dosis y patrones de exposición, y que estas relaciones pueden diferir aún más entre las distintas poblaciones y áreas geográficas.

Varios estudios de prevención primaria han analizado si la reducción de la exposición a alérgenos al comienzo de la vida puede disminuir el riesgo de desarrollar sensibilización y asma. Sin embargo, los resultados clínicos publicados hasta el momento son heterogéneos y a menudo confusos. Por ejemplo, en la isla de Wight (Reino Unido), la sensibilización a los ácaros del polvo doméstico y el asma se reducían de forma significativa desde la primera infancia a los 18 años⁹⁷, mientras que en un estudio de Manchester, una evitación estricta de los alérgenos de ácaros provocó un aumento de la sensibilización específica frente a ácaros⁹⁸⁻¹⁰⁰. El efecto descrito de la intervención a menudo difería dependiendo de la edad a la que se midieron los resultados y en algunos de los ensayos de intervención (p. ej., en Holanda y en Australia) no se describieron efectos observables de la evitación de los alérgenos. Debido a esta heterogeneidad, se requerirán seguimientos más prolongados y análisis más detallados antes de que se puedan extraer conclusiones.

Es probable que el efecto de los alérgenos y de otras exposiciones ambientales (y sus interacciones) difiera entre las personas con distintas predisposiciones genéticas, pero la naturaleza precisa de estas complejas relaciones no está clara.

Interacción entre exposiciones ambientales y predisposición genética

La relación entre predisposición genética y exposiciones ambientales en el desarrollo de asma y enfermedades alérgicas ha recibido una atención creciente en la última década⁵⁸. Uno de los ejemplos más reiterados hasta el momento es la interacción entre la exposición a la endotoxina y las variantes del gen *CD14*. Varios estudios han confirmado que una elevada exposición a la endotoxina protege contra el desarrollo de sensibilización alérgica en personas con un genotipo específico (homocigotos para el alelo C de *CD14/159*, rs2569190), pero no en las que tienen otras variantes genéticas (p. ej., homocigotos para el alelo T)^{101,102}. Las interacciones con otras exposiciones ambientales (como los alérgenos de los ácaros del polvo) añaden otro nivel de complejidad, lo que da lugar a unas interacciones complejas entre los genes (*CD14*) y el ambiente (exposición a endotoxina y exposición a alérgenos de los ácaros del polvo doméstico)¹⁰¹. En este ejemplo, una mayor exposición a los alérgenos de los ácaros incrementa el riesgo de sensibilización de una forma sencilla dosis-respuesta, pero el efecto de la exposición a los alérgenos de los ácaros del polvo se modula aún más por la exposición a la endotoxina en los niños con un genotipo específico (homocigotos CC en *CD14/159*, fig. 3-6), pero no en los que tienen otras variantes *CD14/159*¹⁰¹.

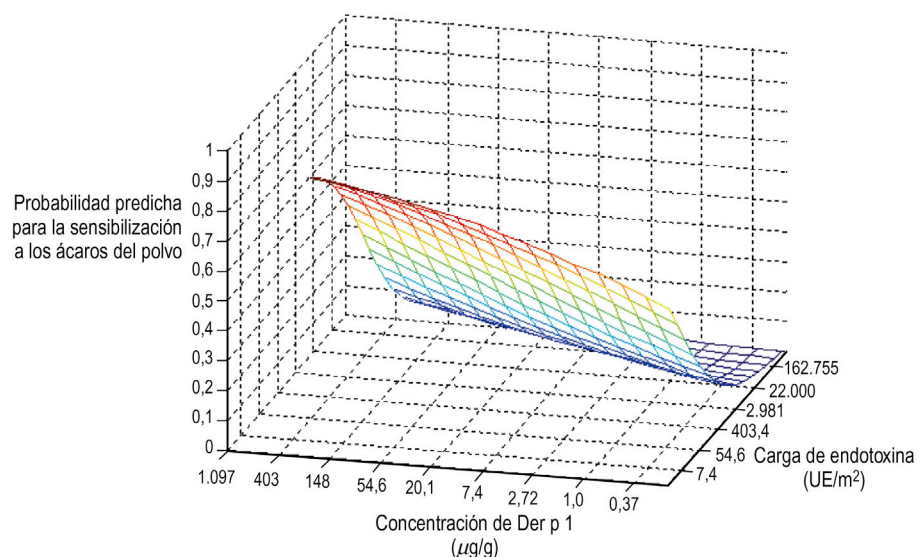


Figura 3-6 Probabilidad predicha ajustada por la sensibilización a ácaros a los 5 años de edad en relación con la carga de endotoxina ambiental y la exposición a Der p 1 en niños con genotipo CC en la región del promotor del gen *CD14* (*CD14/159* C a T) derivada del análisis de regresión logística. (De Simpson A, John SL, Jury F, Niven R, Woodcock A, Ollier WE, Custovic A, *Endotoxin exposure, CD14, and allergic disease: an interaction between genes and the environment. Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:386-392, con autorización.)

Otros ejemplos de las interacciones entre genes y ambiente son la observación de que el efecto de asistir a una guardería en las primeras etapas de la vida sobre el desarrollo del asma difiere entre los niños con distintas variantes del gen *TLR2* (de modo que la guardería es protectora en algunos niños, pero aumenta el riesgo en otros)¹⁰³. El gen de la filagrina también tiene interés y se ha demostrado que, en los niños que tienen mutaciones de pérdida de función de dicho gen, el hecho de poseer un gato aumenta el riesgo de eczema¹⁰⁴, y la exposición a los alérgenos del cacahuete en el polvo doméstico aumenta el riesgo de alergia al cacahuete¹⁰⁵. Ninguno de estos efectos de exposiciones ambientales se observó en niños sin mutaciones del gen de la filagrina. El estudio del Gabriel Consortium investigó los efectos del ambiente de granja sobre la variación genética a escala genómica respecto al asma y, aunque no se replicaron las asociaciones publicadas con anterioridad, el análisis de genes a escala genómica en función del ambiente identificó algunas asociaciones novedosas con variaciones raras (hay que destacar que esos hallazgos deberían interpretarse con cautela, debido a la escasa potencia estadística del estudio)¹⁰⁶.

Otro nivel de complejidad a la hora de investigar los factores de riesgo para el asma y las enfermedades alérgicas puede surgir de las correlaciones entre genes y ambiente (debido a que los efectos, que suelen atribuirse a las exposiciones ambientales) pueden reflejar una predisposición genética). Un ejemplo reciente de correlaciones entre genes y ambiente es el hallazgo de que la asociación entre el uso de antibióticos y el asma infantil (que solía explicarse en el contexto de la hipótesis de la higiene, atribuyendo el efecto a un cambio del microbioma del huésped por los antibióticos), puede deberse en realidad a un fenómeno complejo de confusión por indicación¹⁰⁷. Los factores ocultos, que aumentan la probabilidad tanto de una prescripción de antibióticos en etapas precoces de la vida, como de asma más adelante, parecen ser una alteración de la inmunidad antiviral y un aumento de la susceptibilidad a las infecciones virales, así como las variantes genéticas en el locus 17q21 (de modo que las mismas variantes se asocian tanto a una prescripción de antibióticos en etapas precoces de la vida, como a asma posteriormente)¹⁰⁷.

La conclusión importante que puede establecerse a partir de estos estudios es que la misma exposición ambiental puede ser protectora en algunas personas, pero puede aumentar el riesgo en otras, y que el efecto de las exposiciones ambientales depende de la predisposición genética. Lo fundamental con vistas a la prevención primaria y los estudios de intervención es que, cuando se identifiquen factores ambientales protectores y de susceptibilidad en los que puedan realizarse intervenciones, se deberá tener en cuenta la predisposición genética del individuo para permitir el desarrollo de estrategias de prevención específicas del genotipo utilizando distintas intervenciones ambientales¹⁰⁸.

OBSERVACIONES FINALES: EPIDEMIOLOGÍA EN EL SIGLO XXI

«Ciencia en equipo» para solucionar el rompecabezas del asma y las alergias

La prevalencia de la atopia, del asma y de otras enfermedades alérgicas varía considerablemente en todo el mundo, con cifras máximas en los países anglófonos, más elevadas en regiones occidentales que orientales de Europa y más altas en zonas urbanas que rurales de África. En las últimas décadas, se ha producido un marcado incremento de la prevalencia de estos trastornos en todas las edades y rangos de gravedad de la enfermedad. La evidencia más reciente sugiere que este aumento puede haberse revertido para algunos de los resultados (como el asma) en algunos países desarrollados y en algunos grupos de edad. Sin embargo, en algunos países en vías de desarrollo, la prevalencia sigue aumentando, y las diferencias globales pueden estar acortándose. El intervalo de tiempo relativamente corto en el que se ha producido el incremento de las alergias y el asma sugiere que el ambiente tiene un papel fundamental en la epidemia de alergia. Se han producido muchos cambios ambientales al mismo tiempo que el incremento de las alergias. Entre otros muchos factores, pueden citarse los cambios del tamaño de las familias y del cuidado de los hijos, el patrón de exposiciones microbianas, el diseño de los hogares, la exposición a varios contaminantes, el ejercicio, la dieta, etc. Es probable que el incremento de las enfermedades alérgicas se deba a muchos factores ambientales diferentes que aumentan el riesgo en personas con susceptibilidad genética, por intermediación de interacciones entre genes y ambiente. Sin embargo, todos estos esfuerzos aún no han logrado identificar una intervención individual que pueda usarse para prevenir el desarrollo del asma y, en la actualidad, no es posible ofrecer ninguna orientación válida sobre prevención primaria. Las únicas excepciones

son los descubrimientos recientes de que la introducción temprana de los cacahuets disminuye significativamente la frecuencia del desarrollo de alergia al cacahuete en niños de alto riesgo con eczema grave, alergia al huevo o ambos en las primeras etapas de la vida¹⁰⁹.

La epidemiología del asma y de las enfermedades alérgicas ha supuesto una gran contribución a nuestros conocimientos sobre la prevalencia mundial, el riesgo ambiental y los factores protectores, y ha orientado muchos estudios de ciencia básica dirigidos a descubrir los mecanismos fisiopatológicos subyacentes de estos trastornos. Sin embargo, debido a los numerosos factores descritos previamente, que incluyen la confusión residual, la heterogeneidad en la definición de los resultados primarios, múltiples influencias con una magnitud de efecto modesta, así como la falta de potencia estadística para detectar las interacciones entre muchos factores, la epidemiología tradicional puede estar llegando al límite de lo que puede lograrse mediante investigaciones convencionales basadas en hipótesis. Cada vez hay más evidencia de que el asma no es una única enfermedad, sino un conjunto de varias enfermedades. Las distintas manifestaciones de los perfiles sintomáticos del asma a lo largo del tiempo pueden reflejar diferentes causas y mecanismos biológicos subyacentes, y pueden ayudar a identificar los distintos subtipos de asma. Sin embargo, los subtipos propuestos (o endotipos) de asma siguen siendo todavía constructos hipotéticos mal definidos y, a menos que la epidemiología encuentre formas mejores de distinguir entre las diferentes enfermedades bajo este diagnóstico genérico, será difícil identificar sus factores de riesgo y protectores específicos, así como descubrir sus procesos fisiopatológicos subyacentes, pues es probable que cualquier señal quede diluida por la heterogeneidad fenotípica.

La capacidad de obtener nuevos datos en los estudios de investigación ha aumentado exponencialmente en un corto período de tiempo, lo que ha permitido recopilar una gran cantidad de información. Procuramos utilizar esta información para predecir los resultados de la enfermedad y comprender sus causas, de modo que se puedan diseñar estrategias de prevención personalizadas y tratamientos dirigidos. Para poder avanzar en las áreas del asma y las enfermedades alérgicas, la enorme cantidad de evidencia que se ha generado sobre estos temas debe aprovecharse de forma reiterada para diseñar los siguientes pasos. Por ejemplo, en la mayoría de los pacientes, el asma comienza en etapas precoces de la vida, y puede progresar, remitir o recaer a lo largo del tiempo. Los distintos patrones temporales de los diversos síntomas, parámetros fisiológicos y biomarcadores pueden reflejar diferentes procesos fisiopatológicos que subyacen a los subtipos (o endotipos) de enfermedades alérgicas. Por tanto, el análisis temporal puede ser crucial para distinguir entre los diferentes endotipos, y las cohortes poblacionales seguidas desde el nacimiento pueden proporcionar un marco para investigar el desarrollo de estas enfermedades. Uno de los principales retos a los que se enfrenta la epidemiología en el siglo XXI es determinar el mejor modo de utilizar la gran cantidad de datos disponibles, de integrar las distintas escalas de datos (que van del nivel molecular, la genética y epigenética, a las variables poblacionales, incluidos los síntomas y los parámetros objetivos de función pulmonar y de atopia), así como los diferentes niveles para dirigir la medición de las numerosas variables de interés (incluidas las múltiples exposiciones ambientales). Lo ideal sería utilizar todos los datos disponibles (p. ej., preguntas múltiples, exposiciones ambientales observadas y/o medidas directamente, medidas de resultado y lecturas de laboratorio en múltiples puntos temporales, información genética, etc.) para identificar la estructura existente en los datos que pueda deberse a diferentes procesos fisiopatológicos. Estos modelos necesitarían adaptarse a conjuntos de datos individuales y ser capaces de ampliarse para manejar grandes volúmenes de datos. Además, tendrían que tener en cuenta la secuencia temporal de los perfiles de desarrollo a nivel individual. En lugar de utilizar un enfoque de «caja negra» o de «minería de datos», este proceso debería basarse en el conocimiento biológico y clínico actual y futuro sobre el asma y la alergia, y aprovecharlo. Para lograr todo esto de un modo eficaz, es esencial integrar los datos con modelos/métodos que puedan adaptarse totalmente al espacio problemático del asma y que la experiencia humana dé sentido a los resultados¹⁴. Esto puede lograrse agrupando los recursos y la experiencia multidisciplinaria de distintas disciplinas y centros de excelencia para maximizar el potencial de los datos ya existentes y de los recién recopilados. El futuro de la investigación en el asma y las enfermedades alérgicas debería ser un verdadero diálogo interdisciplinario reiterado entre epidemiólogos, clínicos, estadísticos, informáticos, matemáticos, genetistas y científicos básicos, trabajando en conjunto sobre un problema común, que es la búsqueda de soluciones para el rompecabezas del asma y las alergias¹⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fletcher CM, Gilson J, Hugh-Jones P, et al. Terminology, definitions, and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions: a report of the conclusions of a CIBA guest symposium. *Thorax* 1959;14:286-99.
2. American Thoracic Society. Chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1962;85:762-8.
3. World Health Organization. Epidemiology of chronic non-specific respiratory diseases. *Bull World Health Organ* 1975;52:251-9.
4. American Thoracic Society. Standardization of spirometry—1987 update. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1285-98.
5. National Institutes of Health (NIH). Expert panel report on guidelines for diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute Information Center; 1991.
6. National Heart, Lung, and Blood Institute/World Health Organization. Global Initiative for Asthma. Washington, DC: US Government Printing Office; 1993.
7. US Department of Health and Human Services (USDHHS), Public Health Service, National Institutes of Health (NIH), et al. Practical guide for the diagnosis and management of asthma. Publication no. 97-4053. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 1997.
8. National Institutes of Health (NIH), National Heart, Lung, and Blood Institute. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Publication no. 02-3659. 2002. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2002.
9. Van Wonderen KE, Van Der Mark LB, Mohrs J, et al. Different definitions in childhood asthma: how dependable is the dependent variable? *Eur Respir J* 2010;36(1):48-56.
10. Lotvall J, Akdis CA, Bacharier LB, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(2):355-60.
11. Belgrave DC, Custovic A, Simpson A. Characterizing wheeze phenotypes to identify endotypes of childhood asthma, and the implications for future management. *Expert Rev Clin Immunol* 2013;9(10):921-36.
12. A plea to abandon asthma as a disease concept. *Lancet* 2006;368(9537):705.
13. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet* 2008;372(9643):1107-19.
14. *Custovic A, Ainsworth J, Arshad H, et al. The Study Team for Early Life Asthma Research (STELAR) consortium 'Asthma e-lab': team science bringing data, methods and investigators together. *Thorax* 2015;206781. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-206781.
15. Papadopoulos NG, Bernstein JA, Demoly P, et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy* 2015;70(5):474-94.
16. Custovic A, Lazić N, Simpson A. Pediatric asthma and development of atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13(2):173-80.
17. Weinmayr G, Weiland SK, Björkstén B, et al. Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(6):565-74.
18. Pekkarinen PT, von Hertzen L, Laatikainen T, et al. A disparity in the association of asthma, rhinitis, and eczema with allergen-specific IgE between Finnish and Russian Karelia. *Allergy* 2007;62(3):281-7.
19. Nicolaou N, Poorafshar M, Murray C, et al. Allergy or tolerance in children sensitized to peanut: prevalence and differentiation using component-resolved diagnostics. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(1):191-7.
20. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(2):291-307. quiz 8.
21. Yunginger JW, Ahlstedt S, Eggleston PA, et al. Quantitative IgE antibody assays in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(6 Pt 1):1077-84.
22. Simpson A, Soderstrom L, Ahlstedt S, et al. IgE antibody quantification and the probability of wheeze in preschool children. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(4):744-9.
23. Sly PD, Boner AL, Björkstén B, et al. Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children. *Lancet* 2008;372(9643):1100-6.
24. Murray CS, Poletti G, Kebabdzé T, et al. Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children. *Thorax* 2006;61(5):376-82.
25. Green RM, Custovic A, Sanderson G, et al. Synergism between allergens and viruses and risk of hospital admission with asthma: case-control study. *BMJ* 2002;324(7340):763.
26. *Simpson A, Tan VY, Winn J, et al. Beyond atopy: multiple patterns of sensitization in relation to asthma in a birth cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(11):1200-6.
27. Lazić N, Roberts G, Custovic A, et al. Multiple atopy phenotypes and their associations with asthma: similar findings from two birth cohorts. *Allergy* 2013;68(6):764-70.
28. Simpson A, Tan VY, Winn J, et al. Beyond atopy: multiple patterns of sensitization in relation to asthma in a birth cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(11):1200-6.
29. Custovic A, Sonntag HJ, Buchan IE, et al. Evolution pathways of IgE responses to grass and mite allergens throughout childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2015;doi: 10.1016/j.jaci.2015.03.041.
30. Simpson A, Lazić N, Belgrave DC, et al. Patterns of IgE responses to multiple allergen components and clinical symptoms at age 11 years. *J Allergy Clin Immunol* 2015;doi: 10.1016/j.jaci.2015.03.027.
31. *Zuidmeer L, Goldhahn K, Rona RJ, et al. The prevalence of plant food allergies: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(5):1210-8.
32. Custovic A, Nicolaou N. Peanut allergy: overestimated in epidemiology or underdiagnosed in primary care? *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(3):631-2.
33. Ellwood P, Asher MI, Beasley R, et al. The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): phase three rationale and methods. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9(1):10-6.
34. Weiland SK, Björkstén B, Brunekreef B, Phase II, et al. of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods. *Eur Respir J* 2004;24(3):406-12.
35. Asher MI, Keil U, Anderson HR, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995;8(3):483-91.

36. Burney PG, Chinn S, Britton JR, et al. What symptoms predict the bronchial response to histamine? Evaluation in a community survey of the bronchial symptoms questionnaire (1984) of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. *Int J Epidemiol* 1989;18(1):165-73.
37. *Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996;9(4):687-95.
38. Sembajwe G, Cifuentes M, Tak SW, et al. National income, self-reported wheezing and asthma diagnosis from the World Health Survey. *Eur Respir J* 2010;35(2):279-86.
39. *Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368(9537):733-43.
40. *Upton MN, McConnachie A, McSharry C, et al. Intergenerational 20 year trends in the prevalence of asthma and hay fever in adults: the Midspan family study surveys of parents and offspring. *BMJ* 2000;321(7253):88-92.
41. Addo Yobo EO, Custovic A, Taggart SC, et al. Exercise induced bronchospasm in Ghana: differences in prevalence between urban and rural schoolchildren. *Thorax* 1997;52(2):161-5.
42. Addo-Yobo EO, Woodcock A, Allotey A, et al. Exercise-induced bronchospasm and atopy in Ghana: two surveys ten years apart. *PLoS Med* 2007;4(2):e70.
43. von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, et al. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(2 Pt 1):358-64.
44. Wong GW, Ko FW, Hui DS, et al. Factors associated with difference in prevalence of asthma in children from three cities in China: multicentre epidemiological survey. *BMJ* 2004;329(7464):486.
45. Vartiainen E, Petays T, Haahtela T, et al. Allergic diseases, skin prick test responses, and IgE levels in North Karelia, Finland, and the Republic of Karelia, Russia. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(4):643-8.
46. Lewis SA, Weiss ST, Platts-Mills TA, et al. Association of specific allergen sensitization with socioeconomic factors and allergic disease in a population of Boston women. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(4):615-22.
47. Koppelman GH, Stine OC, Xu J, et al. Genome-wide search for atopy susceptibility genes in Dutch families with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(3):498-506.
48. Castro-Giner F, Bustamante M, Ramon Gonzalez J, et al. A pooling-based genome-wide analysis identifies new potential candidate genes for atopy in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *BMC Med Genet* 2009;10:128.
49. Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Prevalence of seafood allergy in the United States determined by a random telephone survey. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(1):159-65.
50. Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the United States determined by means of a random digit dial telephone survey: a 5-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(6):1203-7.
51. Shek LP, Cabrera-Morales EA, Soh SE, et al. A population-based questionnaire survey on the prevalence of peanut, tree nut, and shellfish allergy in 2 Asian populations. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(2):324-31.
52. Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE, et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(3):668-76.
53. Kotz D, Simpson CR, Sheikh A. Incidence, prevalence, and trends of general practitioner-recorded diagnosis of peanut allergy in England, 2001 to 2005. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(3):623-30.
54. *Rona RJ, Keil T, Summers C, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(3):638-46.
55. *Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006;355(21):2226-35.
56. Mitchell EA. International trends in hospital admission rates for asthma. *Arch Dis Child* 1985;60(4):376-8.
57. Woods RK, Abramson M, Bailey M, et al. International prevalences of reported food allergies and intolerances. Comparisons arising from the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) 1991-1994. *Eur J Clin Nutr* 2001;55(4):298-304.
58. Custovic A, Marinho S, Simpson A. Gene-environment interactions in the development of asthma and atopy. *Expert Rev Respir Med* 2012;6(3):301-8.
59. *Strachan DP, Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299(6710):1259-60.
60. Gore C, Custovic A. Protective parasites and medicinal microbes? The case for the hygiene hypothesis. *Prim Care Respir J* 2004;13(2):68-83.
61. von Mutius E. The influence of birth order on the expression of atopy in families: a gene-environment interaction? *Clin Exp Allergy* 1998;28:1454-6.
62. Celedon JC, Litonjua AA, Ryan L, et al. Day care attendance, respiratory tract illnesses, wheezing, asthma, and total serum IgE level in early childhood. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156(3):241-5.
63. Celedon JC, Wright RJ, Litonjua AA, et al. Day care attendance in early life, maternal history of asthma, and asthma at the age of 6 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(9):1239-43.
64. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, et al. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000;343(8):538-43.
65. Nicolaou NC, Simpson A, Lowe LA, et al. Day-care attendance, position in sibship, and early childhood wheezing: a population-based birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(3):500-6.
66. Chen CM, Tischer C, Schnappinger M, et al. The role of cats and dogs in asthma and allergy – a systematic review. *Int J Hyg Environ Health* 2010;213(1):1-31.
67. Wickens K, Douwes J, Siebers R, et al. Determinants of endotoxin levels in carpets in New Zealand homes. *Indoor Air* 2003;13(2):128-35.
68. Rullo VE, Rizzo MC, Arruda LK, et al. Daycare centers and schools as sources of exposure to mites, cockroach, and endotoxin in the city of Sao Paulo, Brazil. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110(4):582-8.
69. Maier RM, Palmer MW, Andersen GL, et al. Environmental determinants of and impact on childhood asthma by the bacterial community in household dust. *Appl Environ Microbiol* 2010;76(8):2663-7.
70. Troy EB, Kasper DL. Beneficial effects of *Bacteroides fragilis* polysaccharides on the immune system. *Front Biosci* 2010;15:25-34.

71. Gore C, Munro K, Lay C, et al. Bifidobacterium pseudocatenulatum is associated with atopic eczema: a nested case-control study investigating the fecal microbiota of infants. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(1):135-40.
72. Murray CS, Tannock GW, Simon MA, et al. Fecal microbiota in sensitized wheezy and non-sensitized non-wheezy children: a nested case-control study. *Clin Exp Allergy* 2005;35(6):741-5.
73. Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD006475.
74. Lee J, Seto D, Bielory L. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(1):116-21.
75. Gore C, Custovic A, Tannock GW, et al. Treatment and secondary prevention effects of the probiotics *Lactobacillus paracasei* or *Bifidobacterium lactis* on early infant eczema: randomized controlled trial with follow-up until age 3 years. *Clin Exp Allergy* 2012;42(1):112-22.
76. Viinanen A, Munhbayarlah S, Zevgee T, et al. Prevalence of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and allergic sensitization in Mongolia. *Allergy* 2005;60(11):1370-7.
77. Viinanen A, Munhbayarlah S, Zevgee T, et al. The protective effect of rural living against atopy in Mongolia. *Allergy* 2007;62(3):272-80.
78. Wong GW, Hui DS, Chan HH, et al. Prevalence of respiratory and atopic disorders in Chinese schoolchildren. *Clin Exp Allergy* 2001;31(8):1225-31.
79. Ogbuanu IU, Karmaus W, Arshad SH, et al. Effect of breastfeeding duration on lung function at age 10 years: a prospective birth cohort study. *Thorax* 2009;64(1):62-6.
80. Naleway AL. Asthma and atopy in rural children: is farming protective? *Clin Med Res* 2004;2(1):5-12.
81. von Mutius E, Radon K. Living on a farm: impact on asthma induction and clinical course. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28(3):631-47. ix-x.
82. Ernst P, Cormier Y. Relative scarcity of asthma and atopy among rural adolescents raised on a farm. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(5):1563-6.
83. Omland O, Sigsgaard T, Hjørt C, et al. Lung status in young Danish rurals: the effect of farming exposure on asthma-like symptoms and lung function. *Eur Respir J* 1999;13(1):31-7.
84. von Mutius E, Illi S, Nicolai T, et al. Relation of indoor heating with asthma, allergic sensitisation, and bronchial responsiveness: survey of children in south Bavaria. *BMJ* 1996;312(7044):1448-50.
85. Midodzi WK, Rowe BH, Majaesic CM, et al. Reduced risk of physician-diagnosed asthma among children dwelling in a farming environment. *Respirology* 2007;12(5):692-9.
86. Radon K, Danuser B, Iversen M, et al. Respiratory symptoms in European animal farmers. *Eur Respir J* 2001;17(4):747-54.
87. Ege MJ, Frei R, Bieli C, et al. Not all farming environments protect against the development of asthma and wheeze in children. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(5):1140-7.
88. Downs SH, Marks GB, Mitakakis TZ, et al. Having lived on a farm and protection against allergic diseases in Australia. *Clin Exp Allergy* 2001;31(4):570-5.
89. Wickens K, Lane JM, Fitzharris P, et al. Farm residence and exposures and the risk of allergic diseases in New Zealand children. *Allergy* 2002;57(12):1171-9.
90. Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, et al. Early life exposure to farming environment is essential for protection against the development of asthma and allergy: A cross-sectional survey. *Lancet* 2001;358:1129-33.
91. Von Ehrenstein OS, Von Mutius E, Illi S, et al. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clin Exp Allergy* 2000;30:187-93.
92. Remes ST, Iivanainen K, Koskela H, et al. Which factors explain the lower prevalence of atopy amongst farmers' children? *Clin Exp Allergy* 2003;33(4):427-34.
93. Perkin MR, Strachan DP. Which aspects of the farming lifestyle explain the inverse association with childhood allergy? *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(6):1374-81.
94. *Ege MJ, Bieli C, Frei R, et al. Prenatal farm exposure is related to the expression of receptors of the innate immunity and to atopic sensitization in school-age children. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(4):817-23.
95. Murray CS, Canoy D, Buchan I, et al. Body mass index in young children and allergic disease: gender differences in a longitudinal study. *Clin Exp Allergy* 2011;41(1):78-85.
96. Custovic A. To what extent is allergen exposure a risk factor for the development of allergic disease? *Clin Exp Allergy* 2015;45(1):54-62.
97. Scott M, Roberts G, Kurukulaaratchy RJ, et al. Multifaceted allergen avoidance during infancy reduces asthma during childhood with the effect persisting until age 18 years. *Thorax* 2012;67(12):1046-51.
98. Custovic A, Simpson BM, Simpson A, et al. Effect of environmental manipulation in pregnancy and early life on respiratory symptoms and atopy during first year of life: a randomised trial. *Lancet* 2001;358(9277):188-93.
99. Simpson A, Simpson B, Custovic A, et al. Stringent environmental control in pregnancy and early life: the long-term effects on mite, cat and dog allergen. *Clin Exp Allergy* 2003;33(9):1183-9.
100. Woodcock A, Lowe LA, Murray CS, et al. Early life environmental control: effect on symptoms, sensitization, and lung function at age 3 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(4):433-9.
101. Simpson A, John SL, Jury F, et al. Endotoxin exposure, CD14, and allergic disease: an interaction between genes and the environment. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(4):386-92.
102. Simpson A, Martinez FD. The role of lipopolysaccharide in the development of atopy in humans. *Clin Exp Allergy* 2010;40(2):209-23.
103. Custovic A, Rothers J, Stern D, et al. Effect of day care attendance on sensitization and atopic wheezing differs by Toll-like receptor 2 genotype in 2 population-based birth cohort studies. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(2):390-7.
104. Bisgaard H, Simpson A, Palmer CN, et al. Gene-environment interaction in the onset of eczema in infancy: filaggrin loss-of-function mutations enhanced by neonatal cat exposure. *PLoS Med* 2008;5(6):e131.
105. Brough HA, Simpson A, Makinson K, et al. Peanut allergy: effect of environmental peanut exposure in children with filaggrin loss-of-function mutations. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134(4):867-75.
106. Ege MJ, Strachan DP, Cookson WO, et al. Gene-environment interaction for childhood asthma and exposure to farming in Central Europe. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(1):138-44.

107. Semic-Jusufagic A, Belgrave D, Pickles A, et al. Assessing the association of early life antibiotic prescription with asthma exacerbations, impaired antiviral immunity, and genetic variants in 17q21: a population-based birth cohort study. *Lancet Respir Med* 2014;2(8):621-30.
108. Custovic A, Simpson A. Environmental allergen exposure, sensitisation and asthma: from whole populations to individuals at risk. *Thorax* 2004;59(10):825-7.
109. 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(9):803-13.

La bibliografía clave está precedida de un asterisco.

Alérgenos y contaminantes de interior y de exterior

Geoffrey A. Stewart y Clive Robinson

ESQUEMA DEL CAPÍTULO

<p>INTRODUCCIÓN</p> <p>ALÉRGENOS Y ALERGENICIDAD</p> <p>FUENTES DE ALÉRGENOS DE INTERIOR Y DE EXTERIOR</p> <p>AEROBIOLOGÍA DE LAS FUENTES DE ALÉRGENOS DE INTERIOR Y DE EXTERIOR</p> <p>MONITORIZACIÓN DE LOS ALÉRGENOS DE EXTERIOR</p> <p>MONITORIZACIÓN DE LOS ALÉRGENOS DE INTERIOR</p> <p>NATURALEZA QUÍMICA DE LOS ALÉRGENOS</p> <p>NOMENCLATURA DE LOS ALÉRGENOS Y BASES DE DATOS DE ALÉRGENOS</p> <p>ALÉRGENOS DE EXTERIOR</p> <p>Fuentes de alérgenos de exterior. Polen</p> <p>Estructura del polen y liberación de alérgenos</p> <p>Alérgenos del polen</p> <p>Alérgenos modificadores de la pared celular</p> <p>Alérgenos implicados en la defensa</p> <p>Alérgenos PR-10 con capacidad de unión a ligando</p> <p>Proteínas de transferencia de lípidos inespecíficas (Pr-14)</p> <p>Alérgenos del polen no PR relacionados con la defensa</p> <p>Profilinas y polcalcinas</p> <p>Fuentes de alérgenos de exterior. Hongos</p> <p>Alérgenos fúngicos</p> <p><i>Alternaria, Aspergillus y Cladosporium</i></p> <p><i>Penicillium, Candida y Trichophyton</i></p> <p>ALÉRGENOS DE INTERIOR</p> <p>Fuentes de alérgenos de interior. No mamíferos</p> <p>Ácaros</p> <p>Alérgenos de ácaros</p>	<p>Insectos</p> <p>Alérgenos de cucaracha</p> <p>Fuentes de alérgenos de interior. Mamíferos</p> <p>Gatos, conejos y perros</p> <p>Alérgenos de gatos y perros</p> <p>Roedores y alérgenos de roedores</p> <p>ALÉRGENOS Y ALERGENICIDAD</p> <p>MODIFICADORES AMBIENTALES DE LA SENSIBILIZACIÓN Y LA ENFERMEDAD ALÉRGICAS</p> <p>Medidas de evitación para los alérgenos de interior</p> <p>Ácaros del polvo doméstico</p> <p>Animales domésticos</p> <p>Cucarachas y otros alérgenos</p> <p>CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA, SENSIBILIZACIÓN ALÉRGICA Y ENFERMEDAD</p> <p>Fuentes de contaminación atmosférica</p> <p>Biomasa</p> <p>Humo ambiental de tabaco (HAT)</p> <p>Lipopolisacárido (LPS)</p> <p>TIPOS DE CONTAMINANTES Y SUS EFECTOS SOBRE LOS ALÉRGENOS, LA SENSIBILIZACIÓN ALÉRGICA Y EL ASMA</p> <p>Partículas en suspensión</p> <p>Contaminantes gaseosos</p> <p>Dióxido de sulfuro (SO₂)</p> <p>Dióxido de nitrógeno (NO₂)</p> <p>Ozono (O₃)</p> <p>CONCLUSIONES</p> <p>AGRADECIMIENTOS</p>
---	---

CONCEPTOS CLAVE

- Los alérgenos en el interior y el exterior del domicilio son principalmente proteínas, capaces de estimular la síntesis de IgE en personas con susceptibilidad genética.
- Las exposiciones subsiguientes al alérgeno pueden causar enfermedades como rinitis, asma, conjuntivitis y urticaria.
- La principal vía de exposición, tanto en el interior como en el exterior del domicilio, es la inhalación, y el tamaño de las partículas que contienen alérgenos influirá tanto en la sensibilización como en los síntomas. Es probable que las partículas menores de 1 µm se asocien con asma más que con rinitis.
- Las principales fuentes de exposición a alérgenos en el exterior son los pólenes y los hongos.
- En el domicilio, las fuentes más significativas de alérgenos son los ácaros, las cucarachas y las mascotas, como los perros y los gatos.

RESUMEN

Las fuentes de alérgenos de interior y de exterior contienen varios alérgenos. La mayoría son proteínas, aunque los epítomos de carbohidratos, en particular α -Gal, pueden ser significativos. Los alérgenos de exterior más importantes proceden de los pólenes y de esporas fúngicas. Las especies que tienen una relación filogenética producen espectros similares de alérgenos. Aunque no existe ninguna característica estructural unificadora que determine la alergenicidad, la bioquímica de los alérgenos, así como su asociación con componentes derivados no alérgenos puede ser significativa. Los alérgenos de interior derivan de los ácaros del polvo, de las mascotas, las cucarachas y los roedores. Las partículas menores de 1 μm que contienen alérgenos pueden penetrar en el pulmón y permanecer en suspensión en el aire durante períodos más prolongados en comparación con las partículas más grandes, que quedarán atrapadas en las vías respiratorias superiores. La evitación de los alérgenos puede ser una medida preventiva eficaz para el asma, la rinitis perenne y la dermatitis atópica, pero el cumplimiento y la reducción suficiente del alérgeno pueden ser difíciles. La contaminación atmosférica puede producirse tanto en el interior como en el exterior y contribuir al desarrollo de enfermedades por efectos directos no alérgicos, o por interacciones con los alérgenos *per se*.

PALABRAS CLAVE

Ácaros del polvo
Alérgenos
Animales con pelo
Contaminación
Cucaracha
Evitación del alérgeno
Hongos
Polen

- Existen métodos para monitorizar la exposición a los alérgenos, y se han establecido los umbrales de sensibilización para algunos alérgenos.
- Los pacientes pueden presentar síntomas alérgicos debido a reactividad cruzada entre aeroalérgenos y algunos alimentos, lo que da lugar a síndromes alérgicos orales o síndromes de polen-alimento.
- Se ha demostrado que la contaminación del aire interior y exterior agrava los síntomas asmáticos, pero la evidencia de que la contaminación provoca nuevos casos de asma es menos convincente, salvo para el ozono troposférico.
- La exposición a contaminantes puede inducir inflamación alérgica y/o no alérgica en personas con asma.
- La contaminación atmosférica puede modificar la exposición a alérgenos en las personas asmáticas.
- El aumento de la concentración de dióxido de carbono y el incremento de las temperaturas de la superficie terrestre afecta a la polinización de las plantas de formas que podrían influir en la polinización y en la potencia del polen.

INTRODUCCIÓN

Las personas están expuestas a diversas fuentes potencialmente alergénicas en entornos tanto domésticos como laborales. Algunas fuentes de alérgenos se asocian a diferentes presentaciones clínicas, que reflejan la puerta de entrada en el huésped. Así, la dermatitis atópica y la anafilaxia se relacionan con fuentes de alérgenos alimentarios, como el cacahuete, la leche y el pescado, mientras que la rinitis y el asma se asocian con aeroalérgenos como pólenes y ácaros del polvo doméstico. Cada fuente contendrá diversas proteínas, y el término *alérgeno* se usa para describir cualquiera de las que son capaces de estimular la producción de inmunoglobulina E (IgE) específica en un individuo con predisposición genética. Este término, junto con el término *alergia*, fue introducido en 1906 por Clemens von Pirquet (1874-1929) para describir la hiperreactividad del cuerpo a una sustancia extraña. Con el tiempo, los investigadores interesados en la hipersensibilidad inmediata se han apropiado de estos términos.

La producción de IgE específica de alérgeno aumentará después de la exposición a la fuente del alérgeno, como el polen en la estación polínica, y el porcentaje de IgE específica puede representar una proporción significativa (p. ej., 13-50%) de la IgE total en el suero de un paciente. Se ha dedicado gran atención a definir los alérgenos contenidos en una fuente concreta a lo largo de varias décadas, proceso que se ha visto estimulado por el deseo de preparar mejores reactivos diagnósticos, producir inmunoterapias más eficaces y determinar si poseen propiedades únicas que les diferencien de otros inmunógenos. Este capítulo se dedica a describir los alérgenos de interior y exterior con importancia clínica, su aerobiología (incluidos los efectos del cambio climático y la contaminación), su función biológica, así como su potencial de influir en el proceso de sensibilización.

ALÉRGENOS Y ALERGENICIDAD

Los alérgenos se pueden definir de diversas formas y los términos *de interior* y *de exterior* suelen utilizarse para describir los que entran en el cuerpo a través del tracto respiratorio en el hogar o el trabajo, o en el ambiente exterior, respectivamente. Sin embargo, ciertos alérgenos como los alimentos pueden entrar en el cuerpo a través del tracto gastrointestinal, absorberse por vía percutánea o inyectarse de forma natural (envenenamiento y picaduras de insectos) y de forma iatrogénica (productos biológicos, antibióticos, anestésicos) (fig. 4-1). La vía de exposición a los alérgenos influirá en los tipos de síntomas alérgicos que se experimentan con posterioridad. La exposición a aeroalérgenos provoca síntomas respiratorios, mientras que los alérgenos ingeridos, inyectados o absorbidos provocan síntomas localizados gastrointestinales o dérmicos, o síntomas sistémicos más generalizados. En este sentido, la vía de exposición con mayor relevancia clínica es a través del tracto respiratorio (fig. 4-1).

El término *alergénico* se utiliza para describir la propiedad inductora de IgE de un alérgeno. *Alérgeno*, *alergénico* y *alergenicidad* son sinónimos de los términos *antígeno*, *antigénico* y *antigenicidad*, respectivamente, que suelen utilizarse para describir los inmunógenos que dan lugar a respuestas IgG, IgM o IgA. Sin embargo, además de la IgE, los alérgenos también estimulan la

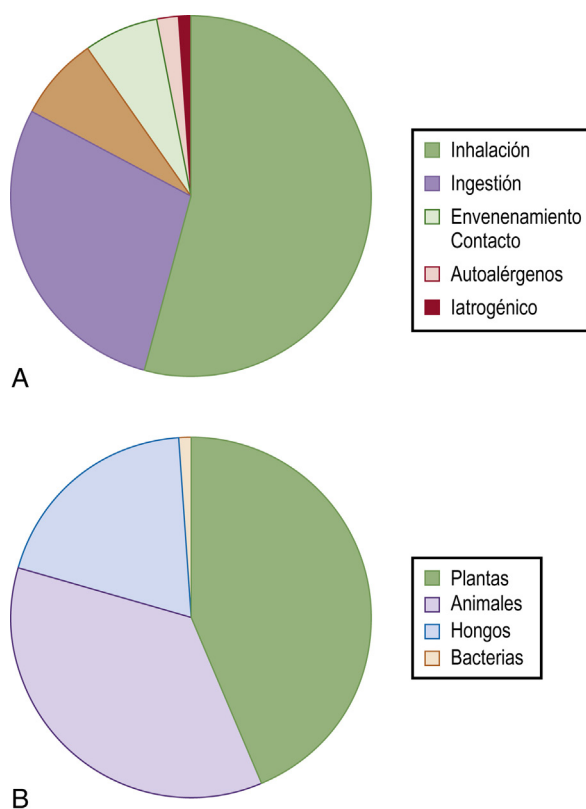


Figura 4-1 Distribución porcentual de alérgenos presentes en la base de datos Allergome, basada en la vía de exposición y el origen. (De Radauer C, Bublin M, Wagner S, Mari A, Breiteneder H. *Allergens are distributed into few protein families and possess a restricted number of biochemical functions*. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121:847-852.)

inducción de otros isotipos de inmunoglobulinas, pero esto es más evidente en las personas que ya son alérgicas. Además, una fuente puede contener varios alérgenos y cada uno puede poseer varios epítomos potenciales, es decir, áreas de una proteína que interactúan con los receptores de linfocitos B y T situados en los linfocitos, que estimulan su propia IgE específica. Por tanto, la IgE en el suero de un paciente es policlonal y reflejará la que se ha producido contra distintos alérgenos, así como contra diferentes partes de un alérgeno individual.

Además de estas distinciones, los alérgenos también pueden describirse como alérgenos con *reactividad cruzada*. Esto significa que un paciente puede producir IgE contra un alérgeno, que no solo reaccionará con el alérgeno sensibilizante primario sino que, debido a una homología de secuencia significativa y, por tanto, a unos epítomos comunes, también reaccionará con otro que esté relacionado. Esta situación puede producirse, por ejemplo, con alérgenos de especies que tengan una relación filogenética, como los ácaros del polvo doméstico y los pólenes de gramíneas, pero también puede haber reactividad cruzada entre especies distintas desde el punto de vista filogenético. Entre ellos se incluyen, por ejemplo, las tropomiosinas en los ácaros, caracoles, cucarachas y mariscos, así como las profilinas de tejidos fisiológicamente distintos como los pólenes y las frutas que presentan una relación más lejana¹. Estos alérgenos se denominan *panalérgenos* y la sensibilización respiratoria puede provocar un *síndrome de alergia oral* (SAO) (denominado también síndrome de polen-alimento) en pacientes que comen alimentos que contengan estos alérgenos.

FUENTES DE ALÉRGENOS DE INTERIOR Y DE EXTERIOR

La mayoría de los alérgenos con importancia clínica proceden de fuentes vegetales, fúngicas y animales. En el caso de las fuentes vegetales y fúngicas, que contienen tanto alérgenos inhalados como ingeridos, la mayoría se asocian o están contenidos en estructuras diseñadas para la dispersión del material genético, como el polen, esporas, semillas, frutos secos y frutas, o en harinas derivadas de ellos. En interiores, los alérgenos se secretan y se depositan en la caspa o en la saliva

y la orina, o en partículas fecales, como en las heces de los ácaros y las cucarachas, como parte de sus procesos digestivos. Por tanto, la mayoría de las personas están expuestas a partículas en suspensión y a todos los posibles alérgenos asociados con ellas².

Las fuentes de alérgenos con importancia clínica suelen contener combinaciones de (gluco) proteínas a menos que la exposición se produzca en entornos laborales. Las fuentes más complejas de este tipo son los pólenes, las esporas fúngicas, las semillas y los ácaros, mientras que las más sencillas son la caspa y la orina de animales, así como una o dos proteínas puras usadas en un proceso de fabricación particular. Los pacientes suelen producir IgE contra más de una proteína presente en cualquier fuente dada, y en el suero de una persona habrá un espectro de reactividades. Además, las personas pueden estar monosensibilizadas, es decir, sensibilizadas a una única fuente alérgica (p. ej., ácaros del polvo doméstico) o polisensibilizadas a múltiples fuentes de alérgenos (p. ej., polen, ácaros del polvo doméstico y caspa de animales). La polisensibilización es frecuente (>70% de las personas alérgicas) y los datos sugieren que la monosensibilización suele preceder a la polisensibilización; los pacientes polisensibilizados presentan síntomas clínicos más graves.

En una única fuente, algunos alérgenos constituyentes serán reconocidos por un mayor porcentaje de una población expuesta que otros, y algunos estimularán la producción de una cantidad significativamente mayor de IgE que otros. Los alérgenos en una fuente particular que son reconocidos por el 50% o más de las personas alérgicas se denominan *mayores*, mientras que los demás se denominan *menores*. Más recientemente, se han propuesto otros criterios que podrían utilizarse para definir un alérgeno mayor (cuadro 4-1), como la referencia al porcentaje de IgE específica como proporción de la IgE total contra ese alérgeno. Sin embargo, algunos alérgenos considerados *menores* según criterios poblacionales pueden ser clínicamente significativos para una persona particular. De forma similar, algunos alérgenos considerados *mayores* en una población alérgica particular en una localización geográfica específica puede que no sean tan dominantes en otra localización, lo que indica que los factores ambientales locales, de los cultivos o genéticos pueden influir en la producción del alérgeno específico.

AEROBIOLOGÍA DE LAS FUENTES DE ALÉRGENOS DE INTERIOR Y DE EXTERIOR

La sensibilización a las fuentes de alérgenos de interior y de exterior depende de la inhalación que, a su vez, requiere la aerosolización del alérgeno. Este proceso se verá influido por diversos factores, como el clima, la humedad, la estacionalidad y otros factores ecológicos que influyen en la fuente

Cuadro 4-1 Criterios de nomenclatura de alérgenos y criterios para definir un alérgeno mayor de la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas (UISI)

REQUISITOS FÍSICOQUÍMICOS

- Presenta homogeneidad demostrada
- Su peso molecular, punto isoeléctrico (pI) y composición de carbohidratos se han determinado
- Su secuencia nucleotídica y/o de aminoácidos se ha determinado
- Se dispone de antisueros específicos (mono o policlonales)

REQUISITOS DE ALERGENICIDAD

- Demuestra alergenidad cuando se usa un análisis biológico, como las pruebas cutáneas o la liberación de histamina por los basófilos
- Se puede demostrar una reducción de la alergenidad tras su eliminación de un extracto alérgico
- La actividad alérgica de una proteína recombinante es comparable a la del alérgeno nativo

REQUISITOS PARA LA DESIGNACIÓN COMO ALÉRGENO MAYOR

- Sensibiliza a más del 80% de una población predispuesta y expuesta
- Una proporción significativa de IgE sérica específica total se dirige contra el alérgeno (> 10%)
- La eliminación del alérgeno del material fuente reduce en gran medida la actividad biológica e inmunoquímica (IgE) del extracto
- El alérgeno representa una proporción significativa de la proteína extraíble total del extracto
- El alérgeno puede utilizarse como marcador de exposición ambiental
- Se pueden medir las respuestas tanto humoral (IgE) como celular (linfocitos T/basófilos) al alérgeno en una proporción elevada de una población sensibilizada
- Se puede demostrar que el alérgeno, su ADNc o sus péptidos constituyentes son eficaces en una vacuna contra la alergia

(Modificado de Chapman, M. D. (2008). Allergen Nomenclature. Allergens and Allergen Immunotherapy. R. F. Lockey and D. K. Ledford. Boca Raton: CRC Press; 47-58.)

de alérgeno y en las concentraciones de alérgenos en ella, así como en los reservorios. Sin embargo, sobre todo para los alérgenos de interior, la aerosolización depende de factores antropogénicos como el hacer las camas, la limpieza con aspiradora, la cría de animales y los procesos industriales. El tamaño aerodinámico (en lugar del absoluto) de las partículas aerosolizadas producidas es significativo, pues influirá en el lugar donde se depositan en el árbol respiratorio y, por tanto, en los síntomas. Por ejemplo, las partículas de gran tamaño ($>10 \mu\text{m}$) quedan atrapadas en la nariz y dan lugar a síntomas nasales, mientras que las menores de $1 \mu\text{m}$ entran en los bronquios y causan inflamación de las vías respiratorias bajas, lo que provoca asma en lugar de rinitis.

Además de influir en las características de su depósito, el tamaño influirá en la duración del tiempo que las partículas se mantienen en suspensión en la atmósfera y, por tanto, en la exposición. Por consiguiente, las partículas alergénicas más pequeñas permanecerán en suspensión en el aire durante períodos prolongados y los pacientes pueden inhalar concentraciones relativamente altas, a diferencia de las partículas relativamente mayores, que caerán con rapidez. En el contexto de la alergia, estas consideraciones forman parte de la ciencia de la aerobiología, que se centra en el estudio de las fuentes de alérgenos de exterior, como los pólenes y las esporas fúngicas, sus fragmentos, las partículas $<1 \mu\text{m}$ y alérgenos específicos de exterior y de interior. Estos estudios han permitido mapear las distribuciones de las plantas alergénicas y de los pólenes asociados, así como el desarrollo de métodos para cuantificar las concentraciones de alérgenos atmosféricos y las distribuciones del tamaño de los alérgenos.

MONITORIZACIÓN DE LOS ALÉRGENOS DE EXTERIOR

La posibilidad de medir y/o identificar las fuentes de alérgenos y los alérgenos específicos es fundamental en aerobiología, no solo desde un punto de vista académico, sino también desde la perspectiva del clínico y del paciente, ya que puede proporcionar un método para predecir cuándo se espera que los alérgenos de exterior provoquen síntomas de rinitis y conjuntivitis, o cuándo será probable que aumenten las visitas a urgencias por asma y para establecer los umbrales de concentración para la sensibilización y el modo en el que se podrían lograr reducciones en el hogar y en el lugar de trabajo. El primer estudio aerobiológico de una fuente de alérgenos fue realizado por el médico pionero inglés Charles Blackley (1820-1900), quien lo describió en su libro *Experimental Researches on the Causes and Nature of Catarrhus Aestivus (Hay Fever or Hay Asthma)* en 1873. Este autor fue el primero en demostrar científicamente que el polen era la causa de la rinitis y, a su vez, desarrolló métodos gravitatorios para detectar el polen en la atmósfera, estudió las alturas a las que podía encontrarse el polen utilizando dispositivos de captura de polen unidos a cometas, elaboró el primer calendario polínico, realizó la primera prueba cutánea y estudió la relación entre las concentraciones de polen y los síntomas.

Se dispone de varios métodos para monitorizar los alérgenos, incluidos métodos para contar morfológicamente distintas fuentes de alérgenos como pólenes, esporas fúngicas en la atmósfera y ácaros completos en el polvo doméstico o para determinar las concentraciones de alérgenos utilizando inmunoanálisis específicos. Entre las técnicas utilizadas para contar el polen completo y las esporas fúngicas o las partículas que contienen alérgenos, hay que citar los dispositivos gravimétricos (p. ej., el dispositivo de muestreo por gravedad de Durham), los dispositivos de impacto (muestreador Rotorod Sampler, captador Andersen en cascada) y los dispositivos de succión y atrapamiento (trampas Hirst y Burkard) (fig. 4-2), junto con la microscopía. Los resultados de polen completo y de esporas fúngicas pueden expresarse como número de granos o esporas/ m^3 por 24 h o como un índice que representa el riesgo potencial (índice polínico) de desarrollar síntomas utilizando los términos «bajo», «moderado», «alto», «muy alto» y «extremo». Estos términos también tienen en cuenta el potencial conocido de provocación de alergia de las especies de polen identificadas. La difusión pública de los datos polínicos suele estar apoyada por organizaciones alergológicas nacionales, así como por organizaciones de difusión públicas y comerciales a través de internet (p. ej., <https://www.aaaai.org/global/nab-pollen-counts.aspx>; <http://www.weatherzone.com.au/pollen-index/>).

MONITORIZACIÓN DE LOS ALÉRGENOS DE INTERIOR

Dado que las partículas que contienen alérgenos de interior presentes en el aire o en reservorios de polvo son difíciles de identificar debido a su carácter amorfo o a su tamaño, se han desarrollado varios análisis inmunohistoquímicos para medir los alérgenos individuales en el ambiente de



Figura 4-2 Ejemplos de equipos usados para monitorizar las concentraciones exteriores de polen y de esporas fúngicas, así como el tamaño de las partículas aerodinámicas transportadoras de alérgenos. A. Muestreador de impactación rotatorio intermitente Rotorod. B. Trampa de esporas tipo Hirst con tambor de succión (Burkard), con protección antilluvia y veleta grande. C. Captador Andersen en cascada multietapa desmontado.

interior. Su disponibilidad permite correlacionar la exposición a alérgenos con la sensibilización y se han determinado varias concentraciones umbral, por encima de las que puede producirse la sensibilización en las personas susceptibles (tabla 4-1). A la hora de establecer estas concentraciones, se asume que existirá una relación lineal entre la exposición, la sensibilización y la inducción de síntomas. Sin embargo, los datos acumulados indican que la concentración de alérgenos requerida para provocar sensibilización a menudo es menor que la necesaria para causar síntomas, y que las relaciones dosis-respuesta pueden tener forma de campana, de modo que una exposición muy alta provoca tolerancia.

NATURALEZA QUÍMICA DE LOS ALÉRGENOS

La mayoría de los alérgenos (y de los antígenos) son proteínas de diversos tamaños, que pueden existir en forma de monómeros o de dímeros (hetero u homodímeros). Sin embargo, algunos compuestos de bajo peso molecular químicamente reactivos también pueden ser alergénicos, pero solo cuando han reaccionado con las proteínas del huésped, con la consiguiente modificación de estas; dichos compuestos se denominan *haptenos*. Los compuestos hapténicos más frecuentes

TABLA 4-1 Concentraciones de exposición a alérgenos consideradas como factores de riesgo de sensibilización

Alérgeno	Concentración umbral	Industria/Fuente
Aire (ng/m³)		
Subtilisina (bacteriana)	15-60	Detergente
Lipasa (fúngica)	5-20	Detergente
Celulasa (fúngica)	8-20	Panificación
Amilasa (fúngica)	<0,25	Panificación
Proteínas del látex (<i>Hevea brasiliensis</i>)	0,6	Fabricación de guantes de látex
Alérgenos urinarios de ratones	<5	Cría de animales de laboratorio
Aire (mg/m³)		
Harina	0,5-1	Panificación
Polvo de cereales	1-1,5	Panificación, manipulación de cereales
Polvo reservorio (µg alérgeno/g polvo/m²)		
Fel d 1	8	Polvo doméstico
Bla g 2	10	Polvo doméstico
Bos d 2	1-20	Actividades agroganaderas
Can f 1	10	Polvo doméstico
Der p 1/Der f 1	<2-20	Polvo doméstico
Polvo reservorio (g polvo/m²)		
Ácaros del polvo doméstico	100-1.000	Polvo doméstico

en la práctica química son los antibióticos betalactámicos como las benzilpenicilinas. Todos los alérgenos proteicos contienen varios posibles *epítotos* que también se denominan *determinantes antigénicos*, y representan secuencias lineales de aminoácidos o secciones adyacentes de una secuencia que se unen al receptor del linfocito B o a su forma de anticuerpo soluble, o bien al receptor del linfocito T situado en la superficie de un linfocito.

El número de residuos de aminoácidos constitutivos de un epítoto de linfocito B que interactúan con el sitio de unión real de un receptor de linfocito B o con la IgE específica del alérgeno es de unos 5 residuos de aminoácidos (fig. 4-3). En contraste, los epítotos del linfocito T son más grandes (13-17 residuos de aminoácidos) y son péptidos derivados del alérgeno que se presentan al receptor del linfocito T en el surco de una molécula MHC de clase I o II. Algunos epítotos pueden inducir una respuesta inmunitaria más fuerte que otros por diversos motivos. Estos se denominan *inmunodominantes*. Una persona también puede reconocer epítotos diferentes a los que reconoce otra persona debido a diferencias en el haplotipo MHC.

Los lípidos no parecen ser alergénicos, aunque el contenido lipídico de algunas fuentes, como los pólenes, puede desempeñar un papel adyuvante en la sensibilización. Sin embargo, se puede producir IgE contra estructuras glucano presentes en algunos alérgenos glucoproteicos, y alrededor del 15-30% de los pacientes alérgicos, en especial los adolescentes, pueden producir IgE. No está claro si la IgE es específica de un alérgeno glucoproteico particular, porque las glucoproteínas de diversas fuentes poseen residuos glucano inmuquímica-mente similares y se denominan *determinantes de carbohidratos de reactividad cruzada (cross-reacting carbohydrate determinants, CCD)*³.

Se han descrito varios CCD, pero los datos recientes indican que los patrones de glucosilación de los alérgenos son mucho más complejos de lo que se pensaba previamente. Por lo general, los CCD no son especialmente importantes, pero la fucosa con enlace β 1-6 y la xilosa con enlace β 1-2, así como el epítoto Gal α 1-3Gal β 1-4GlcNAc-R (α -Gal) son inmunogénicos. En este sentido, la presencia de IgE contra el residuo α -Gal presente en inmunoglobulinas séricas animales, proteínas de la carne roja y en un anticuerpo monoclonal murino terapéutico (cetuximab) puede causar una anafilaxia inmediata en ciertos pacientes que reciben cetuximab, y anafilaxia

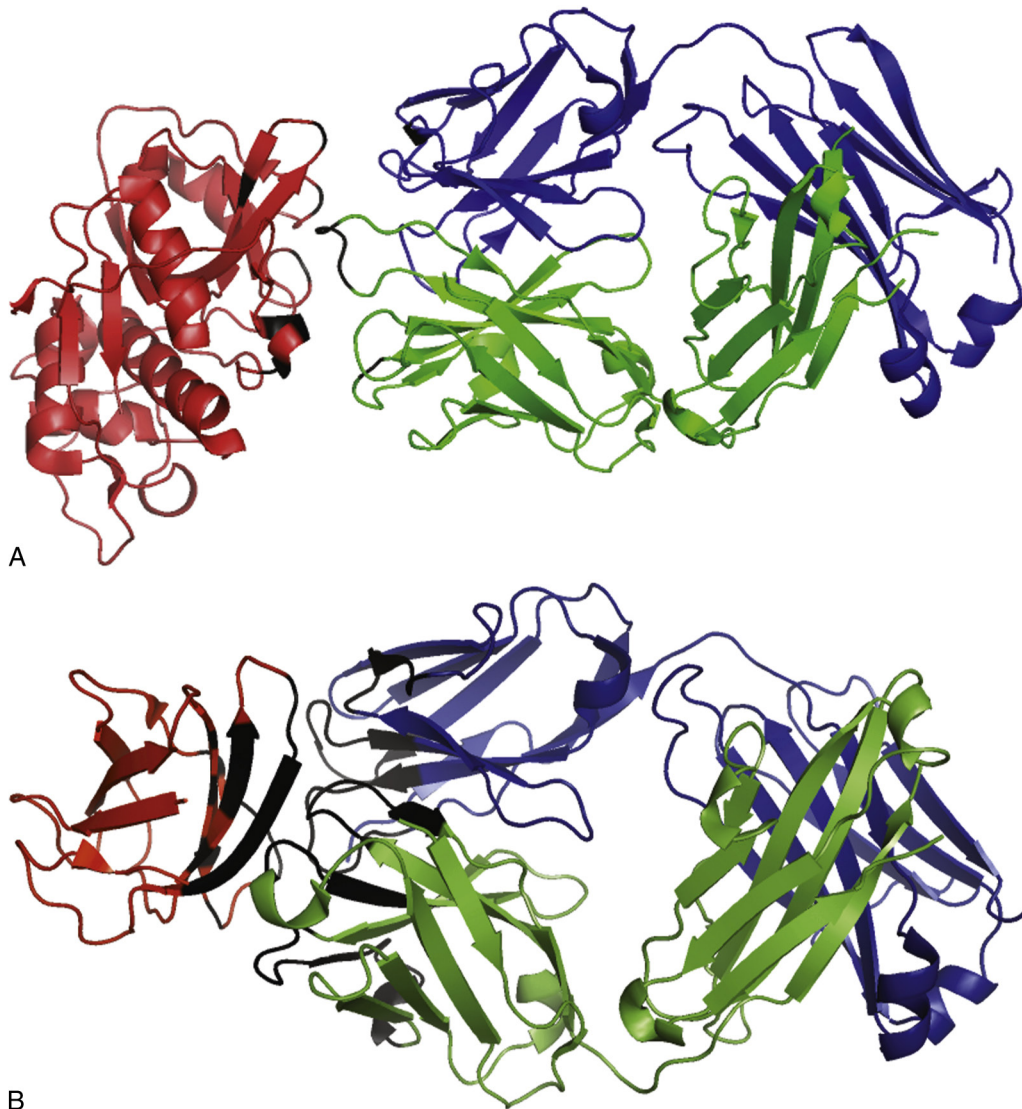


Figura 4-3 Estructura tridimensional (3D) de los epítomos alérgicos para los linfocitos B en un ácaro (Der p 1) y de un alérgeno de polen de gramíneas (Phl p 2). A. Unión del fragmento Fab de una molécula de IgE modificada por ingeniería genética a un epítipo conformacional de linfocito B en el alérgeno del polen de hierba timotea Ph1 p 2. B. Unión del fragmento Fab de un anticuerpo monoclonal IgG de ratón a Der p 1. Ambos alérgenos se muestran en *rojo*, mientras que las cadenas ligera y pesada de las porciones Fab se muestran en *azul y verde*, respectivamente. Los auténticos residuos de aminoácidos que comprenden cada uno de los epítomos de unión a las regiones hipervariables de los fragmentos Fab se muestran en negro, al igual que los residuos de aminoácidos interactivos de las regiones hipervariables de los sitios de combinación del anticuerpo en los fragmentos Fab (el paratopo). Las imágenes se elaboraron con el sistema de gráficos moleculares PyMOL utilizando las entradas 2VXQ y 3RVX del Worldwide Protein Data Bank (PDB). *IgE*, *IgG*, inmunoglobulinas E, G.

retardada (3-6 h) en algunos pacientes tras la ingestión de carne roja⁴. Se cree que esta IgE se estimula por una exposición previa a las proteínas salivares de garrapata tras su picadura, y su presencia en estas personas puede causar resultados falsos positivos cuando se usan ciertos extractos alérgicos en las pruebas cutáneas, por ejemplo, extractos de gato. Además de su potencial importancia en ciertas situaciones clínicas, los patrones de glucosilación de los alérgenos pueden ser cruciales en la presentación de antígenos, debido a la gama diversa de receptores presentes en el sistema inmunitario innato que han evolucionado para diferenciar a los patógenos del huésped.

NOMENCLATURA DE LOS ALÉRGENOS Y BASES DE DATOS DE ALÉRGENOS

Uno de los principales elementos que ha impulsado la denominación de los alérgenos ha sido el deseo de describir un alérgeno específico y su fuente de una forma precisa y homogénea. El estudio de los alérgenos a nivel molecular comenzó en la década de 1960. Primero se identificaron

varias proteínas clínicamente importantes de pólenes, gato y pescado, gracias al desarrollo de las técnicas de purificación de alta resolución. Pronto se hizo evidente que algunos alérgenos eran más importantes que otros, y que las fuentes de alérgenos poseían múltiples alérgenos. Aunque los alérgenos recibieron denominaciones, el método especial e idiosincrásico de denominación que se usó en aquella época no era especialmente informativo. Este problema se abordó y, con el auspicio de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas (UISI), se creó un Subcomité de Nomenclatura de Alérgenos en 1984⁵, que introdujo un sistema de nomenclatura sistemático, basado en una serie de criterios específicos, como se muestra en el [cuadro 4-1](#).

La denominación sistemática del Subcomité consiste en utilizar las tres primeras letras del género (p. ej., *Dermatophagoides*) combinadas con la primera o dos primeras letras del nombre de la especie (p. ej., *pteronyssinus*) y un número arábigo que refleja el orden en el que se aisló el alérgeno y/o su importancia clínica. Para evitar la confusión, cuando estas abreviaturas del género sean idénticas, se pueden utilizar cuatro letras en lugar de tres, por ejemplo Cand y Can para *Candida* y *Canis*, respectivamente. Para diferenciar la forma recombinante de la forma nativa, se usan los prefijos «r» y «n» respectivamente (p. ej., rDer p 1, nDer p 1).

Los alérgenos similares de especies relacionadas utilizan la misma nomenclatura. Por ejemplo, los alérgenos de la cisteína proteasa de los ácaros del polvo doméstico de las especies *Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae*, *Euroglyphus maynei* y *Blomia tropicalis* se denominan de forma individual Der p 1, Der f 1, Eur m 1 y Blo t 1, respectivamente y de forma colectiva alérgenos de ácaros de grupo 1 o cisteína proteasas de ácaros. Dado que los alérgenos son proteínas que presentan variación alélica (isoformas, isoenzimas), se ha introducido el término *isoalérgeno* para describir los alérgenos que tienen una relación estrecha. Los alérgenos de la misma especie que presentan una identidad de secuencia mayor del 67% se denominan utilizando un sufijo (p. ej., Amb a 1.01, Amb a 1.02), pero para los múltiples isoalérgenos de la misma fuente y que solo difieren en unos pocos residuos, se añaden dos dígitos adicionales (p. ej., Amb a 1.0101). El Subcomité también creó la primera base de datos oficial de alérgenos, pero se han elaborado otras bases de datos, con criterios diferentes ([tabla 4-2](#)). En función de estas bases de datos, diversos algoritmos predictivos permiten en la actualidad (con ciertas salvedades) determinar la probabilidad de que una proteína recién descrita sea alérgica basándose solo en la similitud de secuencia. También es posible desarrollar sistemas expertos para el diagnóstico alergológico automatizado.

ALÉRGENOS DE EXTERIOR

Los alérgenos de exterior son una de las causas más frecuentes de enfermedad alérgica y suelen derivar de pólenes y de esporas fúngicas. Un porcentaje elevado de las personas expuestas se sensibilizan (30-40%), dependiendo de la comunidad. Las reacciones alérgicas a los alérgenos de exterior suelen ser estacionales en lugar de perennes. Por ejemplo, la exposición al polen de árboles puede producirse en primavera, mientras que la exposición al polen de gramíneas y de dicotiledóneas herbáceas puede producirse de verano a otoño. Las concentraciones atmosféricas tanto de polen como de esporas fúngicas también se ven influidas por las condiciones microclimáticas, como la temperatura, el viento o la lluvia. Los síntomas suelen correlacionarse (aunque no siempre) con las concentraciones atmosféricas de polen y de esporas fúngicas o, en su ausencia, con la de las partículas alérgicas menores de 1 µm (fragmentos de polen o de esporas fúngicas, o gránulos de almidón liberados). De forma similar, la edad del polen también influye en las manifestaciones, pues los pólenes inmaduros y muy antiguos no son tan potentes como el polen maduro. La exposición a los alérgenos de exterior también puede producirse en el domicilio, ya que las fuentes de alérgenos de exterior pueden entrar y depositarse en el polvo doméstico, con la posibilidad de aerosolización. En circunstancias normales, las concentraciones de esporas fúngicas en el hogar también se ven influidas por las del exterior, pero en habitaciones húmedas, como los sótanos, la presencia de esporas se ve influida por el crecimiento fúngico intrínseco.

Fuentes de alérgenos de exterior. Polen

El *polen* (término derivado de la palabra latina que significa «harina» o «polvo fino») de las plantas alérgicas procede predominantemente de angiospermas y gimnospermas polinizadas

TABLA 4-2 Bases de datos que contienen información sobre la estructura y función de los alérgenos, y programas informáticos para la predicción de alérgenos

Base de datos/Programa informático	Contenido	Dirección de internet
No específicas de alérgeno*		
GenBank	Secuencias de nucleótidos	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/
Universal Protein Resource (UniProt)	Secuencias y función de proteínas	http://www.ebi.ac.uk/uniprot/
European Nucleotide Archive (ENA)	Secuencias de nucleótidos	http://www.ebi.ac.uk/ena/
Worldwide Protein Data Bank (wwPDB)	Estructuras proteicas tridimensionales	http://www.wwpdb.org/
Pfam	Estructuras y arquitecturas de los dominios de proteínas	http://pfam.xfam.org/
MEROPS	Peptidasas e inhibidores de peptidasa	http://merops.sanger.ac.uk/
Específicas de alérgeno		
Subcomité de nomenclatura de alérgenos de la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas (UISI)	Base de datos actualizada de todos los alérgenos reconocidos oficialmente	http://www.allergen.org
Allergome	Similar a la base de datos de la UISI, pero contiene otra información, así como datos sobre alérgenos que están pendientes de denominación por el subcomité de la UISI	http://www.allergome.org
AllFam	Base de datos de alérgenos actualizada en función de la información contenida en Allergome y en Pfam	http://www.meduniwien.ac.at/allfam/
Food Allergy Research and Resource Program Allergen Database	Base de datos de alérgenos relevantes para la industria alimentaria	http://www.allergenonline.com
InFormAll	Base de datos de alérgenos relevantes para la industria alimentaria	http://research.bmh.manchester.ac.uk/informAll/allergenic-foods
Structural Database of Allergenic Proteins (SDAP)	Base de datos que incluye datos sobre epítomos, junto con una colección de herramientas bioinformáticas para su análisis	https://fermi.utmb.edu/SDAP/index.html
Immune Epitope Database and Analysis Resource	Base de datos de epítomos de antígenos y alérgenos	http://www.IEDB.org
Servidores de predicción de alergenidad		
AllerTOP	Predicción por simulación informática de la alergenidad y de la vía de exposición	http://www.pharmfac.net/allertop/
AllerHunter	Predicción por simulación informática de la reactividad cruzada a alérgenos	http://tiger.dbs.nus.edu.sg/AllerHunter
AlgPred	Predicción por simulación informática de la alergenidad y los epítomos	http://imtech.res.in/raghava/algpred

*Aunque no se centran en los alérgenos *per se*, estas bases de datos pueden referenciar de forma cruzada los datos de estructura y de secuencia con los datos de alergenidad.

por el viento (anemófilas), como árboles, dicotiledóneas herbáceas (malas hierbas) y gramíneas (fig. 4-4). El polen porta el gametofito masculino e interactúa con el estigma en las angiospermas y con la gota de polinización en las gimnospermas sin estigma, para fertilizar el óvulo vegetal a través del micrópilo. La exposición a los pólenes suele reflejar los tipos de plantas que crecen en una localización particular, puesto que la mayor parte del polen se deposita cerca de su origen. Sin embargo, las características específicas del polen, como el tamaño, la densidad de flotación y la profusión pueden hacer que los pólenes viajen muchos cientos de kilómetros desde su fuente original y que alcancen altitudes de varios cientos de metros. Los granos de polen tienen formas diferentes según las especies y fueron observados por primera vez por Nehemiah Grew (1641-1712) y Marcello Malpighi (1628-1694), utilizando el microscopio recién descubierto. Su tamaño oscila entre unas 5 μm y más de 200 μm . En la figura 4-5 se muestran ejemplos de pólenes alérgicos. Una concentración de 20-100 granos de polen/ m^3 es suficiente para provocar enfermedad, pero las concentraciones de alérgenos específicos derivados del polen necesarias para provocar síntomas se desconocen, al igual que las que podrían considerarse niveles umbral.



Figura 4-4 Fotografías de fuentes con importancia clínica de plantas productoras de polen. A. *Lolium perenne*. B. Ambrosía corta. C. *Plantago lanceolata*.

Estructura del polen y liberación de alérgenos

El polen consta de un núcleo citoplásmico, una pared celular externa (exina) multicapa dura que contiene esporopolenina, con varias aberturas (como los microconductos y poros de germinación a través de los que emerge el tubo polínico), así como una pared interna, la intina (fig. 4-5). La exina consta de tres capas y proporciona al polen una resistencia mecánica elevada que le permite sobrevivir durante períodos prolongados en la atmósfera. Está revestida por una cubierta polínica que contiene varias proteínas, lípidos y pigmentos, que tienen funciones importantes en las interacciones entre el polen y el estigma. Por debajo de la exina se encuentra la pared formada por la capa de intina y después el citoplasma, que contiene varios componentes, incluida la célula germinativa (gametofito) y la célula tubular que crece hacia el tubo polínico, así como diversas partículas que contienen carbohidratos, enzimas y otras sustancias bioquímicas. Entre las principales partículas derivadas del polen, se incluyen los gránulos de almidón (amiloplastos, alrededor de 700-1.000 por grano de polen, cada uno de unos 3 μm de diámetro), que actúan como sustrato metabólico para el polen, y los cuerpos precursores de la pared celular que contienen polisacáridos (pectina) denominados *partículas p*, que se desplazan a lo largo del tubo polínico en crecimiento para proporcionar material estructural para el crecimiento del extremo del tubo, que sale a través de la exina por un poro germinativo (opérculo).

Antes de la liberación, los alérgenos pueden encontrarse en el citoplasma del polen, en los gránulos de almidón y en la exina, la exina y la cubierta polínica, así como, en ocasiones, en los orbículos de algunas especies de gramíneas, de dicotiledóneas herbáceas y de árboles.

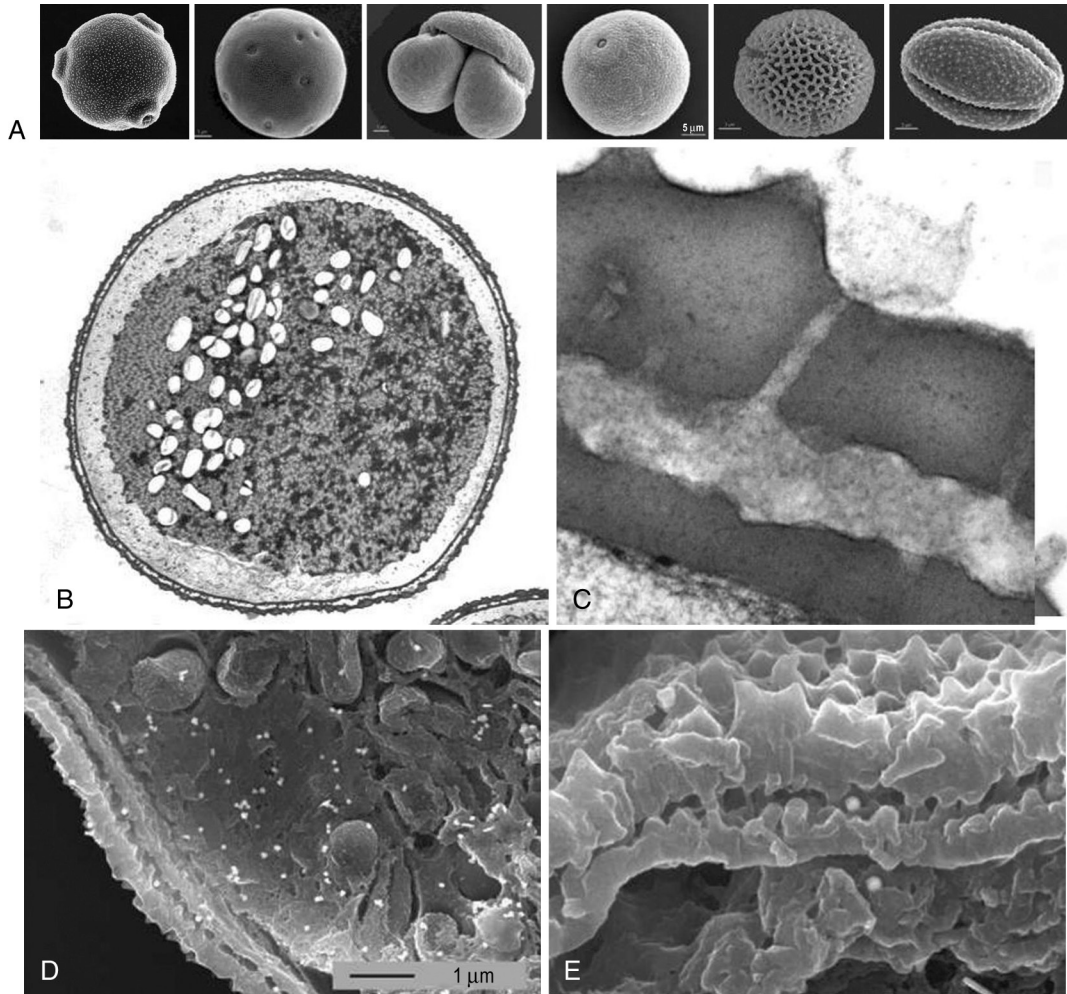


Figura 4-5 Microscopía electrónica de barrido y de transmisión de pólenes, sus estructuras internas y la localización de los alérgenos. **A.** Variedades de polen de gramíneas que portan alérgenos. **B.** Como se observa mediante microscopía electrónica de transmisión, el polen tiene una capa interna rica en celulosa (la intina), que rodea el citoplasma y los orgánulos, así como una capa externa (la exina) compuesta principalmente por esporopolenina. **C.** Se forman aperturas en la exina, a través de las que el material citoplásmico puede transportarse a la superficie del polen. **D.** Localización de los alérgenos en el citoplasma. **E.** Localización de los alérgenos entre la exina y la intina. La presencia de alérgeno en D y E se indica por las partículas de oro coloidal unidas a un anticuerpo secundario unido a la IgE. (B de Behrendt H y cols. Timothy grass (*Pleum pratense* L.) pollen as allergen carriers and initiators of an allergic response. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 118:414-418.)

El conocimiento de esta distribución ha adquirido recientemente una cierta relevancia diagnóstica, puesto que la práctica habitual de los fabricantes de extractos alérgicos consiste en eliminar la cubierta polínica impermeable y, por tanto, los alérgenos, utilizando disolventes orgánicos antes de elaborar un extracto acuoso del polen intacto restante. Los estudios actuales muestran que hasta el 25% de los pacientes alérgicos al polen pueden responder preferentemente a los alérgenos de esta cubierta.

Cuando los pólenes se depositan en el estigma, se adhieren y después se hidratan a través de los microconductos situados en la exina o a través de la intina, lo que provoca su expansión y activación. Cuando se hidratan, se liberan rápidamente proteínas (alérgenos) y otras sustancias bioquímicas. Esto suele producirse en unos minutos, al igual que cuando se depositan en los tejidos húmedos de las mucosas. Sin embargo, en condiciones hipotónicas, como la lluvia, el contenido citoplásmico del polen, incluidos los gránulos de almidón que contienen alérgenos, puede liberarse rápidamente, sobre todo a partir del polen de gramíneas y de ambrosía, fenómeno descrito inicialmente por Charles Blackley. No obstante, en los pólenes de los árboles del orden Fagales de las angiospermas (p. ej., abedul), el mecanismo de expulsión difiere, pues la caída del polen al agua liberará partículas menores de 1 μm , cuyo crecimiento se induce, aunque de forma abortiva⁶. A diferencia del polen de las angiospermas, el de las

gimnospermas (p. ej., *Cupressus* y *Juniperus* spp.) queda atrapado en una gota de polinización y se hidrata de inmediato a través de un poro. La intina se expande rápidamente y la capa de exina se desprende.

Alérgenos del polen

La mayoría de los conocimientos sobre los alérgenos del polen proceden del estudio de especies clínicamente importantes de gramíneas, dicotiledóneas herbáceas y árboles, sobre todo en climas templados, incluyendo EE.UU., Europa y Australia (tabla 4-3). A nivel molecular, la primera información estructural sobre los alérgenos del polen se obtuvo utilizando pólenes de ambrosía y de centeno a finales de la década de 1970 y comienzos de la de 1980 mediante secuenciación Edman convencional de aminoácidos, tras lo que se produjo un incremento exponencial de los conocimientos sobre la estructura de los alérgenos gracias a la aplicación de técnicas de biología molecular. Los primeros alérgenos polínicos que se clonaron fueron Dac g 2, Amb a 1 y Bet v 1, de *Dactylis glomerata* L., ambrosía y abedul, respectivamente. Los datos procedentes de disciplinas relacionadas han facilitado en gran medida la determinación de la función de los alérgenos polínicos. Los alérgenos polínicos pueden dividirse en tres tipos: los que son ubicuos, los que están presentes en un número limitado de familias vegetales y los que se restringen a una única familia u orden vegetal (tablas 4-4 a 4-6)⁷. La mayoría de los alérgenos corresponden a un pequeño número de grupos proteicos, entre los que se incluyen proteínas modificadoras de la pared celular vegetal, proteínas asociadas con factores de estrés

TABLA 4-3 Pólenes alérgenos frecuentes y sus fuentes

Grupos con reactividad cruzada	Géneros representativos*
Gramíneas	
Pooideae	<i>Poa</i> , <i>Dactylis</i> , <i>Festuca</i> , <i>Lolium</i> , <i>Agrostis</i> , <i>Anthoxanthum</i> , <i>Phleum</i>
Chloridoideae	<i>Cynodon</i>
Panicoideae	<i>Paspalum</i> , <i>Sorghum</i>
Árboles	
Aceraceae	<i>Acer</i> (arces, negundo)
Betulaceae	<i>Alnus</i> (aliso) <i>Betula</i> (abedul), <i>Corylus</i> (avellano)
Cupressaceae	<i>Cupressus</i> (ciprés), <i>Juniperus</i> (enebros, cedros), <i>Taxodium</i> (ciprés mexicano)
Fabaceae	<i>Acacia</i> (mimosa), <i>Robinia</i> (algarrobo), <i>Prosopis</i> (mezquite)
Fagaceae	<i>Quercus</i> (roble), <i>Fagus</i> (haya)
Juglandaceae	<i>Carya</i> (nogal americano, pacana), <i>Juglans</i> (nogal)
Moraceae	<i>Morus</i> (morera)
Oleaceae	<i>Olea</i> (olivo), <i>Fraxinus</i> (fresno), <i>Ligustrum</i> (aligustre)
Pinaceae	<i>Pinus</i> (pinos)
Platanaceae	<i>Platanus</i> (sicómoro)
Salicaceae	<i>Populus</i> (álamo, chopo), <i>Salix</i> (sauce)
Ulmaceae	<i>Ulmus</i> (olmo)
Dicotiledóneas herbáceas	
Chenopodiaceae	<i>Atriplex</i> , <i>Chenopodium</i> , <i>Salsola</i> , <i>Kochia</i>
Asteraceae	<i>Artemisia</i> , <i>Ambrosia</i> , <i>Xanthium</i>
Amaranthaceae	<i>Amaranthus</i> , <i>Acnida</i>
Plantaginaceae	<i>Plantago</i>
Polygonaceae	<i>Rumex</i>

*Los géneros representativos son miembros de la misma familia o subfamilia botánica. Los fabricantes ofrecen actualmente productos derivados de una o más especies de cada género enumerado.

TABLA 4-4 Características fisicoquímicas y bioquímicas de los aeroalérgenos del polen de gramíneas

Alérgeno	Frecuencia de reactividad* (%)	Peso molecular (kDa)	Función
Poaceae y Panicoideae[†]			
Especies de ejemplo <i>Phleum pratense</i>, <i>Lolium perenne</i>, <i>Cynodon dactylon</i>, <i>Oryza sativa</i>, <i>Secale cereal</i>, <i>Triticum aestivum</i>			
Grupo 1 (p. ej., Lol p 1)	>90	30	β -Expansina; implicada en el reblandecimiento de la pared celular; presenta homología con alérgenos de los grupos 2 y 3
Grupo 2 (p. ej., Lol p 2)	>60	11	Presenta homología con la mitad C-terminal de los alérgenos del grupo 1; presenta homología con los alérgenos del grupo 3
Grupo 3 (p. ej., Lol p 3)	70	11	Presenta homología con los alérgenos de los grupos 1 y 2
Grupo 4 (p. ej., Lol p 4)	50-88	57	Enzima del puente de berberina
Grupo 5 (p. ej., Lol p 5)	>90	29-31	Nucleasa monocatenaria con actividad similar a topoisomerasa
Grupo 6 (p. ej., Phl p 6)	76	11	Presenta homología con los alérgenos del grupo 5; asociada con partículas P
Grupo 7 (p. ej., Phl p 7)	>10	6	Polcalcina; presenta homología con Bet v 4, Ole e 3, Aln g 4, Jun o 2
Grupo 10 (p. ej., Lol p 10)	?	12	Citocromo <i>c</i>
Grupo 11 (p. ej., Lol p 11)	65	16	Función desconocida; presenta homología con el alérgeno de árboles Ole e 1 y con el inhibidor de tripsina de la soja
Grupo 12 (p. ej., Phl p 12)	14-93	14	Profilina
Grupo 13 (p. ej., Phl p 13)	50	55-60	Poligalacturonasa
Grupo 15 (p. ej., Phl p 15)	?	9	Función desconocida
Grupo 22 (p. ej., Phl p 22)	?	?	Enolasa
Grupo 23 (p. ej., Phl p 23)	?	9	Función desconocida
Cyn d CP	63	23	Cisteína proteasa; también está presente en el sorgo de Alepo y en la timotea; presenta homología con enzimas del maíz y del arroz
Cyn d EXY	75	30	Endoxilanasas; presenta homología con enzimas del maíz y del arroz

Datos obtenidos de las referencias originales y de <http://www.allergen.org> y <http://www.allergome.org>.

*Los datos de frecuencia presentados en estas tablas son solo indicativos, porque varían en función de las poblaciones estudiadas y de la localización geográfica. Además, los datos presentados pueden reflejar las enfermedades por hipersensibilidad inmediata, incluidas la dermatitis atópica y la aspergilosis broncopulmonar alérgica, así como la enfermedad por hipersensibilidad retardada. «?» indica la ausencia de datos en el momento de la publicación. Cuando se muestran datos de frecuencia para grupos de alérgenos, se refieren al ejemplo entre paréntesis.

[†]La clasificación de especies usada en la tabla se ha obtenido de Catalogue of Life (www.catalogueoflife.org).

(Todas las tablas de datos de alérgenos están adaptadas de Stewart GA, Peden DP, Thompson PJ, Ludwig M. Allergens and air pollutants. En: Holgate ST, Church MK, Broide DH, Martinez FD, eds. Allergy. 4.ª edición. Edimburgo: Saunders; 2012.)

abióticos y bióticos, proteínas asociadas con el citoesqueleto de actina y proteínas de unión de calcio.

Alérgenos modificadores de la pared celular

Para que el tubo polínico pueda romper la película y la cutícula del estigma en las angiospermas con estigma seco, se requiere que varias enzimas entren en el estilo. Los pólenes de todos los tipos de plantas producen proteínas que facilitan esto, aunque la bioquímica implicada en el proceso varía. La mayoría son alérgenos mayores e incluyen las β -expansinas y endoxilanasas en alérgenos de gramíneas y los alérgenos degradadores de pectina (poligalacturonasas, pectina metilesterasas, pectina liasas) presentes en todos los pólenes. En los pólenes de gramíneas, las β -expansinas ablandan las estructuras de la pared celular en lugar de hidrolizarlas y representan alrededor del 4% de la proteína extraíble. Las enzimas asociadas a pectina desempeñan el mismo papel que las β -expansinas y son hidrolasas o liasas. Todos los pólenes contienen proteasas, que pueden intervenir en la degradación del pedículo que cubre el estigma.

Alérgenos implicados en la defensa

Algunas proteínas del polen se producen para defenderse frente a patógenos y se agrupan en familias, debido a su homología de secuencia con las proteínas relacionadas con la patogenicidad (PR)

TABLA 4-5 Características fisicoquímicas y bioquímicas de aeroalérgenos derivados de especies de dicotiledóneas herbáceas

Alérgeno	Frecuencia de reactividad* (%)	Peso molecular (kDa)	Función
Asteraceae			
Ambrosia corta (<i>Ambrosia artemisiifolia</i>, <i>Ambrosia elatior</i>, <i>Ambrosia psilostachya</i>, <i>Ambrosia trifida</i>)			
Grupo 1 (p. ej., Amb a 1)*	>90	38	Pectato liasa, se escinde en dos cadenas por la proteasa de tipo tripsina del polen
Grupo 3 (p. ej., Amb a 3)	51	11	Plastocianina, proteína que contiene cobre
Grupo 4 (p. ej., Amb a 4)	20-39	30	Proteína tipo defensina con un dominio C-terminal rico en prolina; presenta homología con Art v 1
Grupo 5 (p. ej., Amb a 5)	10-15	5	Proteína básica secretada
Grupo 6 (p. ej., Amb a 6)	21	11	Proteínas de transferencia de lípidos inespecífica
Grupo 7 (p. ej., Amb a 7)	15-20	12	Plastocianina, posible isoalérgeno de Amb a 3
Grupo 8 (p. ej., Amb a 8)	25-56	14	Profilina
Grupo 9 (p. ej., Amb a 9)	10-15	10	Polcalcina, proteína de unión con dos manos EF
Grupo 10 (p. ej., Amb a 10)	9-26	10	Polcalcina, proteína de unión con tres manos EF
Grupo 11	53	37	Cisteína proteasa
Artemisa (<i>Artemisia vulgaris</i>)			
Art v 1	95	28	Dominio similar a defensina vegetal y dominio rico en hidroxiprolina/prolina; presenta homología con Amb a 4, PR-12
Art v 2	33	20	Proteína PR-1 relacionada con la patogenia
Art v 3	25-56	12	Proteínas de transferencia de lípidos inespecífica
Art v 4	36	14	Profilina
Art v 5	10	10	Polcalcina
Art v 6	89	44	Pectato liasa; presenta homología con Amb a 1
Escoba amarga (<i>Parthenium hysterophorus</i>)			
Par h 1	>90	31	β -Extensina
Girasol (<i>Helianthus annuus</i>) (polinización entomófila)			
Hel a 1	65	34	Función desconocida
Hel a 2	31	14	Profilina
Urticaceae			
Parietaria (<i>Parietaria judaica/officinalis</i>)			
Grupo 1 (p. ej., Par o 1)	95	15	Proteína de transferencia de lípidos inespecífica, la isoforma Par j 1.0101, con una extensión de 37 aminoácidos, posee actividad de unión a LPS
Grupo 2 (p. ej., Par o 2)	82	10-14	Proteína de transferencia de lípidos inespecífica
Grupo 3 (p. ej., Par j 3)	100	14	Profilina
Grupo 4 (p. ej., Par j 4)	6	9	Polcalcina, proteína de unión a calcio con dos manos EF
Bra n PG	28	43	Poligalacturonasa
Euphorbiaceae			
<i>Mercurialis annua</i>			
Mer a 1	59	14	Profilina
Chenopodiaceae			
<i>Chenopodium album</i>			
Che a 1	77	17	Inhibidor de tripsina; presenta homología con Ole e 1
Che a 2	50-60	14	Profilina
Che a 3	46	10	Polcalcina

TABLA 4-5 Características fisicoquímicas y bioquímicas de aeroalérgenos derivados de especies de dicotiledóneas herbáceas (*cont.*)

Alérgeno	Frecuencia de reactividad* (%)	Peso molecular (kDa)	Función
Amaranthaceae			
<i>Salsola kali</i>			
Sal k 1	65	38	Pectina metilesterasa
Sal k 2	?	36	Homóloga de proteína cinasa
Sal k 3	67	45	Metionina sintasa
Sal k 4	46	14,4	Profilina
Sal k 5	34-64	18,2	Proteína similar a Ole e 1

*Amb a 2 se considera actualmente un isoalérgeno de Amb a 1 y se denomina Amb a 1.05.

TABLA 4-6 Características fisicoquímicas y bioquímicas de los aeroalérgenos del polen de árboles

Alérgeno	Frecuencia de reactividad* (%)	Peso molecular (kDa)	Función
Angiospermas			
Fagales			
Abedul, aliso, carpe, roble, castaño, avellano			
Grupo 1 (p. ej., Bet v1)	>95	17	Transportador de esteroides vegetales; presenta homología con las proteínas relacionadas con la patogenicidad (p. ej., PR-10)
Grupo 2 (p. ej., Bet v 2)	5-37	15	Profilina
Grupo 3 (p. ej., Bet v 3)	<10	24	Polcalcina
Grupo 4 (p. ej., Bet v 4)	20	9	Polcalcina; presenta homología con Aln g 4, Ole e 3, Syr v 3
Grupo 6 (p. ej., Bet v 6)	32	35	Isoflavona reductasa
Grupo 7 (p. ej., Bet v 7)	21	18	Ciclofilina
Grupo 8 (p. ej., Bet v 8)	66	65	Pectina metilesterasa
Grupo 10 (p. ej., Bet v 10)	?	70	Proteína de unión a luminol
Bet v GST	13	27	Glutación-S-transferasa
Lamiales			
Olivo, lila, aligustre, fresno			
Grupo 1 (p. ej., Ole e 1)	>90	20	Presenta una homología limitada con el inhibidor de tripsina de la soja y Lol p 11
Grupo 2 (p. ej., Ole e 2)	61-91	15	Profilina
Grupo 3 (p. ej., Ole e 3)	20- >50	9	Polcalcina
Grupo 5 (p. ej., Ole e 5)	35	16	Cu/Zn superóxido dismutasa
Grupo 6 (p. ej., Ole e 6)	5-20	10	Proteína rica en cisteína
Grupo 7 (p. ej., Ole e 7)	>60	10	Proteínas de transferencia de lípidos
Grupo 8 (p. ej., Ole e 8)	8	21	Polcalcina
Grupo 9 (p. ej., Ole e 9)	65	45	1,3-β-Glucanasa, presenta homología con un péptido denominado originalmente Ole e 4
Grupo 10 (p. ej., Ole e 10)	55	11	Presenta homología con el dominio C-terminal de Ole e 9, el módulo de unión a carbohidratos CBM 43
Grupo 11 (p. ej., Ole e 11)	56-76	39	Pectina metilesterasa
Grupo 12 (p. ej., Ole e 12)			Isoflavona reductasa

TABLA 4-6 Características fisicoquímicas y bioquímicas de los aeroalérgenos del polen de árboles (*cont.*)

Alérgeno	Frecuencia de reactividad* (%)	Peso molecular (kDa)	Función
Hamamelidales			
Plátano de paseo o plátano de sombra (<i>Platanus acerifolia</i>)			
Pla a 1	84	18	Inhibidor de invertasa
Pla a 2	83	43	Poligalacturonasa
Pla a 3	51	10	Proteína de transferencia de lípidos inespecífica
Pla a 8	90	15	Profilina
Gimnospermas (coníferas)			
Cupressaceae			
Cedro japonés (<i>Cryptomeria japonica</i>)			
Cry j 1	>85	41-45	Pectato liasa; presenta homología con la pectato liasa bacteriana y Amb a 1 y 2
Cry j 2	76	45	Poligalacturonasa
Cry j 3	27	27	Presenta homología con la taumantina, osmotina y el inhibidor de amilasa/tripsina; relacionada con PR-5
Cry j AP	58	52	Aspartato proteasa
Cry j quitinasa	100	34	Quitinasa
Cry j LPT	37	10	Proteína de transferencia de lípidos inespecífica
Cry j CPA9	89	?	Serina proteasa similar a subtilisina vegetal
Cry j IFR	76	34	Isoflavona reductasa; presenta homología con Bet v 5
Especies de enebro (p. ej., <i>Juniperus ashei</i> , <i>Juniperus rigida</i> , <i>Juniperus virginiana</i> , <i>Juniperus oxycedrus</i> , <i>Juniperus communis</i>)			
Grupo 1 (p. ej., Jun a 1)	71	43	Pectato liasa
Grupo 2 (p. ej., Jun a 2)	100	43	Polimetilgalacturonasa
Grupo 3 (p. ej., Jun a 3)	33	30	Presenta homología con la taumantina, osmotina y el inhibidor de amilasa/tripsina; relacionada con PR-5
Grupo 4 (p. ej., Jun o 4)	15	29	Polcalcina
Ciprés (p. ej., <i>Cupressus sempervirens</i> , <i>Cupressus arizonica</i> , <i>Chamaecyparis obtusa</i>)			
Grupo 1 (p. ej., Cup s 1)	50-81	38-42	Pectato liasa
Grupo 2 (p. ej., Cha o 2)	83	45	Poligalacturonasa
Grupo 3 (p. ej., Cup a 3)	63	34	Presenta homología con la taumantina, osmotina y el inhibidor de amilasa/tripsina; relacionada con PR-5
Grupo 8 (p. ej., Cup s 8)	?	14	Profilina

constitutivas o inducibles demostradas previamente en otros tejidos distintos al polen⁸. Se han descubierto unas 17 familias de PR, y se han identificado los alérgenos derivados del polen de seis de ellas (ocho si se incluyen los alérgenos del látex, frutas y semillas). Los pólenes de los árboles se asocian con las familias PR-2, -5 y -14, mientras que los alérgenos de las dicotiledóneas herbáceas se asocian con las familias PR-1 y -12 (tablas 4-4 a 4-6), pero ninguno de los alérgenos de los pólenes de gramíneas son miembros. Por lo general, los miembros de la familia polínica PR suelen ser alérgenos menores, aunque algunos tienen importancia clínica.

Alérgenos PR-10 con capacidad de unión a ligando

Los alérgenos del grupo mayor 1 del orden Fagales pertenecen a la familia PR-10 y son alérgenos resistentes a proteasas. Pueden suponer más del 20% de la proteína extraíble total del polen. Poseen una estructura en lámina- β con siete cadenas junto con una gran cavidad hidrofóbica. Los pólenes de gramíneas, dicotiledóneas herbáceas o gimnospermas no expresan ningún homólogo, pero sí se encuentran en frutas, zanahorias, apio, nueces y soja. Aunque su verdadera función

fisiológica aún no se ha determinado, poseen actividad de unión a ligando para querectina-3-O-soforósido, un flavonoide glucosilado de color amarillo presente de forma natural, y pueden ayudar a proteger al polen del daño por la radiación ultravioleta (UV).

Proteínas de transferencia de lípidos inespecíficas (Pr-14)

Las proteínas nsLTP (de *non-specific lipid transfer proteins*) son un grupo ubicuo de pequeñas proteínas catiónicas a las que se unen diversos ligandos en su bolsillo hidrófobo, como el ácido palmítico y la L- α -miristoíl-fosfatidilcolina. Hay dos tipos principales, pero la forma relacionada con la alergia es la de 9 kDa, no solo en el polen, sino también en las semillas, látex, frutas y verduras. Suelen considerarse alérgenos menores, pero en el polen de *Pellitory* y de artemisa hay alérgenos mayores, sobre todo en los países mediterráneos y en Europa del norte y central. Algunas nsLTP son más grandes que los miembros normales de esta familia debido a una extensión de 37 residuos que se une al lipopolisacárido (LPS) bacteriano. En la minoría de personas alérgicas a las nsLTP, la sensibilización inicial se debe a la ingestión de frutas que contienen nsLTP, pero cuando son alérgenos mayores, la forma del polen es el verdadero sensibilizante. La función de estas proteínas en el polen no está clara, aunque se agrupan en la familia Pr-14 debido a una serie de datos que demuestran su efecto bactericida y fungicida, aunque esto no se ha demostrado con alérgenos polínicos.

Alérgenos del polen no PR relacionados con la defensa

Varios alérgenos del polen no PR relacionados con la defensa también pueden desempeñar una función defensiva debido a su asociación con una función de metabolito secundario, como la síntesis de fitoalexinas y alcaloides, las enzimas del puente de berberina del grupo 4 en el polen de gramíneas y las isoflavonas reductasas en el polen de árboles. De forma similar, los alérgenos polínicos del grupo 11 de gramíneas y de árboles comparten homología de secuencia con el inhibidor de la tripsina de la soja, lo que sugiere un papel inhibidor de la proteasa, aunque no se ha demostrado tal actividad. La función de los alérgenos mayores del grupo 5 y del grupo relacionado 6 se desconoce y los pólenes de árboles y de dicotiledóneas herbáceas no contienen homólogos. Se ha descrito que Phl p 5 posee una actividad ribonucleasa y similar a topoisomerasa. Además, dado que los miembros de la familia PR-10 en otros tejidos poseen actividad ribonucleasa, es posible que puedan desempeñar alguna función defensiva en las gramíneas. Sin embargo, debido a la falta de homología de secuencia con ribonucleasas conocidas, se ha sugerido que no son ribonucleasas a menos que representen una única familia de enzimas.

Profilinas y polcalcinas

Las profilinas y polcalcinas son proteínas ubicuas que se encuentran en todos los pólenes. Las profilinas están presentes en la mayoría de las células de los eucariotas. Ambas son proteínas de bajo peso molecular que suelen ser panalérgenos menores implicados en el SAO o en el síndrome de reactividad cruzada entre alimentos (tabla 4-7), aunque en algunas especies pueden ser alérgenos mayores. Las profilinas son un grupo de proteínas implicadas en la polimerización de la actina en el citoesqueleto de microtúbulos y también desempeñan otros papeles, como la señalización. Sin embargo, su función cuando se liberan en el estigma se desconoce. Se cree que los alérgenos de la polcalcina también intervienen en la modulación del crecimiento del tubo polínico debido a la importancia de los iones Ca^{2+} en este proceso, pero también pueden intervenir en la señalización. Se unen a iones metálicos utilizando un motivo estructural característico consistente en una secuencia de bucle peptídico de unión al ion flanqueada por una pequeña secuencia helicoidal; esta disposición se denomina mano «EF». Este grupo de proteínas puede contener 2, 3 o 4 de estas estructuras de unión a iones, pero en los pólenes predomina la versión de dos manos.

Fuentes de alérgenos de exterior. Hongos

Los hongos son una fuente significativa de alérgenos. De las más de 180 especies fúngicas en las que se ha demostrado la producción de proteínas alérgicas, las de los filos *Ascomycota* y *Basidiomycota* tienen importancia clínica (tabla 4-8)⁹. Todas usan la dispersión de conidios transportados por el aire (esporas) para la reproducción y las esporas suelen producirse en concentraciones que superan a las observadas con los pólenes. Además, se observan alérgenos en los micelios, hifas fragmentadas y formas de levadura. La mayoría de los alérgenos fúngicos son proteínas o glucoproteínas, pero los mananos de *C. albicans* y *M. furfur* también pueden ser alérgicos.

TABLA 4-7 Ejemplos de alérgenos de interior y exterior implicados en los síndromes de alergia oral o de reactividad cruzada entre alimentos

Síndrome/fuente sensibilizante	Fuente de provocación - alimento	Alérgenos de interior o exterior con reactividad cruzada en la fuente sensibilizante
Alérgenos de exterior - pólenes/alimento		
Polen de gramíneas	Melón, tomate, sandía, naranja, cereza, patata	Profilina (Grupo 12 de gramíneas)
Polen de artemisa	Apio, zanahoria, especias, melón, manzana, castaña, manzanilla, sandía, avellana	Proteína de transferencia de lípidos (Art v 3), profilina (Art v 4), PR-12 (Art v 1)
Polen de ambrosía	Melón, manzanilla, miel, plátano, semillas de girasol	Pectato liasa (Amb a 1)
Polen de árboles del orden Fagales	Manzana, zanahoria, cereza, pera, melocotón, ciruela, hinojo, nuez, patata, espinaca, trigo, trigo sarraceno, cacahuete, miel, apio, kiwi, caqui	Proteína relacionada con la patogenicidad PR-10 (Bet v 1), profilina relacionada (Bet v 2) y homólogos de Bet v 6
Polen de cedro japonés	Melón, manzana, melocotón, kiwi	Pectato liasa (Cry j 1), proteína PR tipo taumatina (Cry j 3)
Alérgenos de interior - artrópodos/caracoles/marisco/parásitos		
Ácaros	Marisco, caracoles	Tropomiosina (Der p 10)
Ácaros	<i>Anisakis simplex</i>	Tropomiosina (Der p 10)
Cucaracha	Marisco, caracoles	Tropomiosina (Per a 7)
Alérgenos de interior - cerdo/gato		
Caspa animal	Carne	Seroalbúmina (Bos d 6)
Caspa animal	Carne	Epítipo α -Gal en IgA e IgM séricas

El síndrome SAO o síndrome polen-alimento se debe a la reactividad cruzada entre proteínas de la fuente de alérgeno respiratorio y panalérgenos alimentarios. La afección se asocia predominantemente con alimentos no cocinados, porque el procesado y cocinado suelen provocar la desnaturación de las proteínas. Las manifestaciones clínicas oscilan de síntomas orofaríngeos leves a reacciones sistémicas graves. Estas reacciones suelen clasificarse en referencia al sensibilizante respiratorio y a los elicitores orales. Los alérgenos asociados con las alergias al látex-frutas son proteínas de la familia PR, y las asociadas con artrópodos-crustáceos son tropomiosinas, pero no se incluyen aquí.

Aunque los alérgenos fúngicos pueden estar presentes tanto en los micelios como en las esporas, algunos de los alérgenos derivados de esporas pueden estar ausentes en los extractos miceliales. En la actualidad, no está claro si las personas atópicas se sensibilizan inicialmente a los alérgenos derivados de las esporas o del micelio, pero la sensibilización puede producirse por la exposición a esporas o hifas fragmentadas, más que a estructuras intactas. Este proceso es claramente distinto al observado con el polen y las partículas fecales de ácaros, en los que se produce una liberación rápida de su contenido (a través del opérculo en el polen y de la membrana peritrófica en los ácaros). Respecto a la liberación de esporas, los hongos pueden clasificarse en dos grupos: los que liberan las esporas durante condiciones secas y ventosas (p. ej. *Alternaria* y *Cladosporium*) y los que liberan las esporas en condiciones de alta humedad ambiental (p. ej., cuando llueve [ascomicetos y basidiomicetos]).

Alérgenos fúngicos

Entre los hongos con importancia clínica, hay que citar los géneros *Aspergillus*, *Penicillium*, *Cladosporium* y *Alternaria* (fig. 4-6; tabla 4-8). Muchos alérgenos están implicados en la síntesis proteica o el metabolismo energético, aunque también puede haber alérgenos secretores (p. ej., proteasas). Al igual que sucede con los pólenes, existen alérgenos comunes entre especies fúngicas alergénicas (tanto de *Ascomycota* como de *Basidiomycota*), así como alérgenos específicos de cada especie. Por ejemplo, las enolasas, proteínas del choque térmico (HSP, *heat shock proteins*), aldehído deshidrogenasas, tiorredoxinas, proteasas y ciclofilinas (peptidil-prolil isomerasa) son alérgenos comunes, aunque pueden ser menores o mayores, dependiendo de las especies.

Alternaria, *Aspergillus* y *Cladosporium*

Los alérgenos principales de las tres especies con importancia clínica son Alt a 1, y 13, Asp f 1, 2 y 4, así como Cla h 1, respectivamente (tabla 4-8), aunque las funciones de varios de ellos se desconocen. A este respecto, el alérgeno termoestable Alt a 1 se libera de las esporas antes del

TABLA 4-8 Características fisicoquímicas y bioquímicas de los aeroalérgenos de hongos

Alérgeno	Frecuencia de reactividad* (%)	Peso molecular (kDa)	Función
Ascomycota			
<i>Alternaria alternata</i>			
Alt a 1	>80	14	Función desconocida
Alt a 2	0-61	20	EIF-2 α cinasa
Alt a 3	5	70	HSP70
Alt a 4	42	57	Proteína disulfuro isomerasa
Alt a 5	8	11	Proteína ribosómica P ₂ ; presenta homología con Cla h 4
Alt a 6	50	45	Enolasa
Alt a 7	7	22	1,4-Benzoquinona reductasa; presenta homología con Cla h 5
Alt a 8	41	29	Manitol deshidrogenasa
Alt a 10	2	54	Aldehído deshidrogenasa; presenta homología con Cla h 3
Alt a 12	?	11	Proteína P1 ribosómica ácida
Alt a 13	82	26	Glutación-S-transferasa
<i>Aspergillus fumigatus</i>			
Asp f 1	85	17	Ribonucleasa; ribotoxina que presenta homología con la mitogilina
Asp f 2	96	37	Presenta homología con la proteína de unión a fibrinógeno de <i>Candida albicans</i>
Asp f 3	84	19	Proteína de la membrana del peroxisoma; pertenece a la familia de la peroxirredoxina; peroxidasa dependiente de tiol
Asp f 4	78-83*	30	Presenta homología con la proteína de unión al transportador ABC; asociada con el peroxisoma
Asp f 5	74	40	Metaloproteasa
Asp f 6	42-56*	27	Manganeso superóxido dismutasa; presenta homología con Mal s 11 y Hev b 10
Asp f 7	29	12	Presenta homología con la riboflavina fúngica, una enzima formadora de aldehído
Asp f 8	8-15	11	Proteína P ₂ ribosómica
Asp f 9	31	34	Presenta homología con endo- β 1,3; 1,4-glucanasas vegetales y bacterianas
*Asp f 10	3-28	34	Aspártico proteasa
Asp f 11	90	24	Cicloflina
Asp f 12	?	90	HSP90
Asp f 13	79	34	Serina proteasa alcalina
Asp f 15	?	16	Presenta homología con un antígeno serina proteasa de <i>Coccidioides immitis</i> ; también se denomina Asp f 13
Asp f 16	70	43	Presenta homología con Asp f 9
Asp f 18	79	34	Serina proteasa vacuolar
Asp f 22	30	46	Enolasa; presenta homología con Pen c 22
Asp f 23	?	44	Proteína ribosómica L3
Asp f 27	75	18	Cicloflina
Asp f 28	30	13	Tiorredoxina
Asp f 29	50	13	Tiorredoxina
Asp f 34	93	20	Proteína de la pared celular Phi A

TABLA 4-8 Características fisicoquímicas y bioquímicas de los aeroalérgenos de hongos (*cont.*)

Alérgeno	Frecuencia de reactividad* (%)	Peso molecular (kDa)	Función
<i>Cladosporium herbarum</i>			
Cla h 1	>60	13	Función desconocida
Cla h 2	43	45	Función desconocida
Cla h 3	36	53	Aldehído deshidrogenasa
Cla h 4	22	11	Proteína P ₂ ribosómica
Cla h 5	22	22	1,4-Benzoquinona reductasa; presenta homología con Cla h 5
Cla h 6	20	46	Enolasa
Cla h 8	57	28	Manitol deshidrogenasa dependiente de NADP
Cla h 9	16	38	Proteína serasa vacuolar; presenta homología con Pen ch 18 y Asp f 18
Cla h 12	?	11	Proteína P1 ribosómica
Cla h HSP70	?	70	HSP, denominada previamente Cla h 4
Cla h TCTP	50	19	Presenta homología con la proteína tumoral controlada durante la traducción (TCTP) humana
<i>Penicillium chrysogenum/notatum</i>			
Pen ch 13	>80	34	Serina proteasa alcalina
Pen ch 18	77	32	Serina proteasa vacuolar
Pen ch 20	56	68	β -N-acetilglucosaminidasa de <i>Candida albicans</i>
<i>Penicillium citrinum</i>			
Pen c 3	46	18	Proteína de la membrana del peroxisoma; pertenece a la familia de la peroxirredoxina; peroxidasa dependiente de tiol
Pen c 13	100	33	Serina proteasa alcalina
Pen c 19	41	70	Presenta homología con HSP70
Pen c 22	30	46	Enolasa
Pen c 24	7,6	?	Factor de elongación 1 β
Pen c 30	?	97	Catalasa
Pen c 32	?	40	Pectato liasa
<i>Penicillium oxalicum</i>			
Pen a 18	89	34	Serina proteasa vacuolar
<i>Candida albicans/boidinii</i>			
Cand a 1	77	40	Alcohol deshidrogenasa
Cand b 2	100	20	Proteína de la membrana peroxisómica A
Cand a 3	56	20	Proteína peroxisómica
Cand a FPA	?	37	Aldolasa
Cand a PGK	?	43	Fosfoglicerato cinasa
Cand a enolasa	50	46	Enolasa
Cand a CAAP	75	35	Aspartato proteasa
<i>Trichophyton tonsurans</i>			
Tri t 1	54	30	Función desconocida
Tri t 2	42	30	Proteasa tipo subtilisina; presenta homología con Pen ch 13 y Pen c 13
Tri t 4	61	83	Dipeptidil peptidasa

(Continúa)

TABLA 4-8 Características fisicoquímicas y bioquímicas de los aeroalérgenos de hongos (*cont.*)

Alérgeno	Frecuencia de reactividad* (%)	Peso molecular (kDa)	Función
<i>Trichophyton rubrum</i>			
Tri r 1/2	43	30	Proteasa tipo subtilisina; presenta homología con Pen ch 13 y Pen c 13
Tri r 4	44	83	Dipeptidil peptidasa
<i>Curvularia lunata</i>			
Cur l 1	80	31	Serina proteasa
Cur l 2	75	48	Enolasa
Cur l 3	?	54	Citocromo <i>c</i>
Cur l 4	81	54	Serina proteasa vacuolar
Basidiomycota			
<i>Malassezia furfur</i>			
Mala f 1	61	35	Función desconocida; proteína de la pared celular
Mala f 2	72	21	Proteína de la membrana peroxisómica; pertenece a la familia de la peroxirredoxina, peroxidasa dependiente de tiol; presenta homología con Asp f 3
Mala f 3	70	20	Proteína de la membrana peroxisómica; pertenece a la familia de la peroxirredoxina, peroxidasa dependiente de tiol; presenta homología con Asp f 3, Mala f 2
Mala f 4	83	35	Malato deshidrogenasa mitocondrial
Mala f 5	?	18	Proteína de la membrana peroxisómica; pertenece a la familia de la peroxirredoxina, peroxidasa dependiente de tiol; presenta homología con Mala f 2/3, Asp f 3
Mala f 6	?	17	Ciclofilina
Mala f 7	89	16	Función desconocida
Mala f 8	?	19	Presenta homología con la manoproteína inmunorreactiva de <i>Cryptococcus neoformans</i>
Mala f 9	44	14	Función desconocida
<i>Malassezia sympodialis</i>			
Mala s 10	69	86	HSP70
Mala s 11	75	23	Manganeso superóxido dismutasa; presenta homología con Asp f 6
Mala s 12	?	67	Glucosa-metanol-colina (GMC) oxidoreductasa
Mala s 13	50	13	Tiorredoxina
<i>Coprinus comatus</i>			
Cop c 1	34	11	Proteína de cremallera de leucina
Cop c 2	19	12	Tiorredoxina
Cop c 3	?	37	Función desconocida
Cop c 5	?	16	Función desconocida
Cop c 7	?	16	Función desconocida
<i>Psilocybe cubensis</i>			
Psi c 1	>50	46	Función desconocida
Psi c 2	>50	16	Ciclofilina
Rho m 1	21	47	Enolasa
Rho m 2	?	31	Serina proteasa vacuolar

HSP, proteína de choque térmico; NADP, dinucleótido de nicotinamida-adenina fosfato.

*Se ha determinado una frecuencia mayor en pacientes con aspergilosis broncopulmonar alérgica.

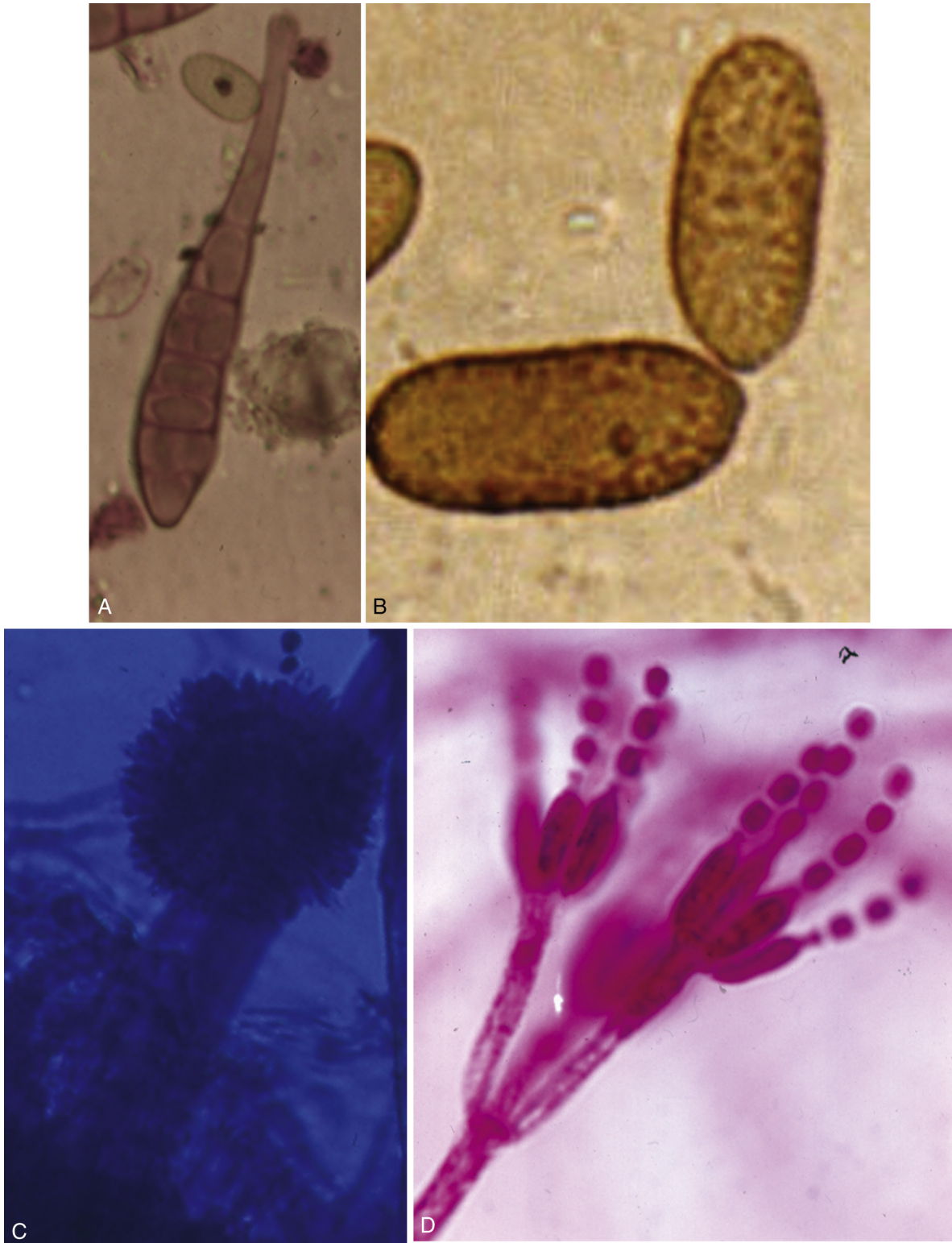


Figura 4-6 Fotografías de esporas fúngicas y conidióforos con importancia clínica. A. Espora de *Alternaria*. B. Espora de *Cladosporium*. C. Conidióforo de *Aspergillus*. D. Conidióforo de *Penicillium*.

crecimiento de las hifas cuando invade las frutas y se une a la proteína PR-5 similar a taumatina de la fruta. Alt a 13 es una glutatión-S-transferasa. Varios hongos alergénicos producen esta enzima, que es un alérgeno con reactividad cruzada. Asp f 1 es homóloga con las citotoxinas fúngicas mitogilina de *Aspergillus restrictus* y α -sarcina de *Aspergillus giganteus*. Estas proteínas son ribonucleasas no glucosiladas de bajo peso molecular específicas de purinas y citotóxicas, que están presentes tanto en las esporas como en el micelio. El alérgeno Asp f 2 es una proteína que tiene homología con la manoproteína de 54 kDa de *C. albicans*, que se une al fibrinógeno humano. Asp f 4 es una proteína de unión asociada con los peroxisomas, unos orgánulos auto-replicativos que realizan la desintoxicación metabólica en las células.

Penicillium, Candida y Trichophyton

Entre los principales alérgenos de los géneros *Penicillium*, *Candida* y *Trichophyton*, se encuentran serina proteasas, dipeptidil peptidasas, aspártico proteasas, enolasas y proteínas de la membrana del peroxisoma, o bien tienen una función desconocida (tabla 4-8). Respecto a las proteasas, las serina proteasas son similares a las subtilisinas bacterianas y se han identificado dos tipos: las proteasas alcalinas de 33 kDa secretadas (p. ej., Asp f 13) y las proteasas vacuolares de 39 kDa (p. ej., Asp f 18) implicadas en el procesamiento proteico intravacuolar. La dipeptidil peptidasa del género *Trichophyton* (p. ej., Tri t 4) es una proteína secretora y comparte similitud de secuencia con enzimas del género *Aspergillus* implicadas en el aspergiloma. La función del alérgeno Tri t 1 de 30 kDa de *Trichophyton* se desconoce, aunque puede ser una exo- β -1,3-glucanasa. Los alérgenos de las proteínas de la membrana del peroxisoma poseen actividad peroxidasa dependiente de tiol. Las enolasas (enzimas glucolíticas implicadas en la deshidratación del glicerato-2-fosfato para producir fosfoenolpiruvato) son un grupo mayor de alérgenos con reactividad cruzada de diversas especies fúngicas.

ALÉRGENOS DE INTERIOR

El polvo doméstico es una mezcla compleja de componentes bioquímicamente complejos procedentes de varias fuentes (ácaros, mamíferos, insectos, hongos y materiales introducidos del ambiente exterior) (cuadro 4-2). La relevancia del polvo doméstico como causa de enfermedad alérgica se identificó por primera vez en 1921, cuando Kern observó que muchos pacientes con rinitis o asma tenían respuestas cutáneas positivas a un extracto del polvo de sus propios hogares. Un avance fundamental en nuestros conocimientos sobre la alergenicidad del polvo doméstico fue el descubrimiento en 1967 por Voorhorst y Spieksma de que el ácaro del polvo doméstico (APD) *Dermatophagoides pteronyssinus* era una fuente importante de alérgenos de interior. En climas templados, que proporcionan una humedad significativa, los ácaros del polvo provocan el desarrollo de concentraciones elevadas de IgE específica de alérgeno y constituyen la fuente de alérgeno individual más importante asociada con el asma. Debido al estilo de vida mayoritariamente de interior y sedentario de los países prósperos, así como a la creación de condiciones de vida y de trabajo cálidas, sin corrientes de aire y cada vez más húmedas, la exposición humana a los ácaros del polvo es extrema (hasta 23 h/día), lo que tiene consecuencias importantes para la enfermedad alérgica.

Los estudios poblacionales, transversales y prospectivos muestran que las personas con IgE específica frente a uno o más alérgenos mayores son mucho más propensas a tener asma que las personas no sensibilizadas (tabla 4-9)⁹⁻¹⁴. Desde un punto de vista histórico, la rinitis crónica, el asma y la dermatitis atópica, así como (solo en raras ocasiones) la conjuntivitis, urticaria y anafilaxia se han asociado con la exposición a APD o a otros alérgenos de interior. Sin embargo, recientemente se ha descrito una asociación positiva significativa entre el glaucoma y la IgE contra la cucaracha y el gato, así como una asociación negativa con el perro. En el caso de la dermatitis atópica, la evidencia epidemiológica procede principalmente de la sensibilización a APD, con una asociación entre cifras elevadas de IgE (>30 UI/ml) y la afección. Un hallazgo común en los estudios sobre sensibilización alérgica es que hasta un 15% de las personas asintomáticas presentan una sensibilización a un alérgeno de interior. Esto suscita preguntas sobre por qué y cómo las personas se sensibilizan y por qué solo algunas desarrollan síntomas manifiestos.

Los alérgenos de mamíferos también son un componente de los polvos domésticos o laborales de interior y se encuentran en forma de proteínas de gato, perro, rata y ratón procedentes de

Cuadro 4-2 Fuentes de alérgenos en el polvo doméstico

<p>ÁCAROS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ácaros del polvo/ácaros domésticos <ul style="list-style-type: none"> • <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> • <i>Dermatophagoides farinae</i> • <i>Euroglyphus maynei</i> • <i>Blomia tropicalis</i> • Ácaros de almacenamiento • Otros • Arañas <p>MAMÍFEROS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gatos (<i>Felix domesticus</i>) • Perros (<i>Canis familiaris</i>) • Conejos • Hurones • Roedores • Mascotas (ratones, jerbos, cobayas, chinchilla, otros) • Plagas • Ratones (<i>Mus musculus</i>) • Ratas (<i>Rattus norvegicus</i>) <p>INSECTOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cucarachas <ul style="list-style-type: none"> • <i>Blattella germanica</i> (cucaracha alemana) • <i>Periplaneta americana</i> (cucaracha americana) • <i>Blatta orientalis</i> (cucaracha oriental) • Otros <ul style="list-style-type: none"> • <i>Harmonia axyridis</i> – mariquita asiática • Grillos 	<ul style="list-style-type: none"> • Moscas • Pulgas • Polillas • Quironómidos • <i>Lepisma saccharina</i> – pecesito de plata <p>HONGOS</p> <p>DERIVADOS DEL INTERIOR DEL HOGAR</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Penicillium</i> • <i>Aspergillus</i> • <i>Cladosporium</i> (crece en las superficies de la madera en descomposición) • Otras especies <p>DERIVADOS DEL EXTERIOR DEL HOGAR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Múltiples especies que penetran con la entrada de aire <p>PÓLENES</p> <p>DERIVADOS DEL EXTERIOR DEL HOGAR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Múltiples especies vegetales <p>VARIOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Muebles con relleno de pelo de caballo • Capoc (aislamiento, relleno; fibras sedosas del árbol ceiba) • Alimentos dejados por residentes
--	--

mascotas y de infestaciones por roedores domésticos o de centros de cría de animales (tabla 4-10). El tipo de las partículas transportadas por el aire que portan alérgenos de gatos y perros difiere del que se asocia con los alérgenos de ácaros y cucarachas, y les confiere una mayor persistencia en suspensión en el aire. Esto hace que los alérgenos de perros y gatos se distribuyan ampliamente por transporte pasivo en las personas¹⁵. Las mascotas domésticas, sobre todo los perros, pueden llevar una cantidad significativa de LPS y diversidad bacteriológica al hogar, y hay razones para pensar que esto puede influir más en el desarrollo de alergia.

Fuentes de alérgenos de interior. No mamíferos

Las principales fuentes de alérgenos de interior de origen no mamífero son las procedentes de artrópodos, sobre todo de las clases Insecta y Arachnida. De los artrópodos, los ácaros del polvo doméstico (APD) y las cucarachas son clínicamente importantes, y los alérgenos derivan del cuerpo completo del animal, de las secreciones salivares y de las partículas fecales que se acumulan en el polvo doméstico o en el polvo generado por la cría de los insectos. Muchos de estos alérgenos proceden del intestino, por lo que están presentes en las partículas fecales, aunque otras fuentes, como la saliva, detritos corporales y secreciones pueden contener alérgenos. Los espectros de alérgenos de estas dos fuentes alérgicas son similares, pero los alérgenos pueden ser específicos de cada una.

Ácaros

Los ácaros son pequeños artrópodos de la clase Arachnida. Son seres ciegos de ocho patas que se alimentan de restos de piel y de otro tipo, como de las bacterias que se desprenden de los cuerpos humanos. Las especies con mayor relevancia clínica pertenecen a las familias Pyroglyphidae, Acaridae, Glycyphagidae y Echimyopodidae. Muchas especies de ácaros se encuentran en el polvo doméstico pero, en la mayoría de la partes del mundo, predomina la familia Pyroglyphidae (p. ej., *Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae* y *Euroglyphus maynei*) (fig. 4-7)¹⁶. En climas tropicales o semitropicales, la alergia a *Blomia tropicalis* también puede ser prevalente. Las viviendas domésticas también pueden contener ácaros de almacenamiento (p. ej., *Lepidoglyphus destructor*, *Tyrophagus putrescentiae*) y grandes ácaros depredadores de la familia Cheyletidae o el más pequeño *Tarsonemus* spp.

TABLA 4-9 Características fisicoquímicas y bioquímicas de los aeroalérgenos de interior derivados de artrópodos

Alérgeno	Frecuencia de reactividad* (%)	Peso molecular (kDa)	Función
Chironomidae (quironómidos)			
<i>Chironomus thummi</i>			
Chi t l a 5	>50	15	Hemoglobina
<i>Cladotanytarsus lewisi</i>			
Cla l 1	>50	17	Hemoglobina
<i>Polypedilum nubifer</i>			
Pol n 1	>50	17	Hemoglobina
<i>Chironomus kiienensis</i>			
Chi k 10	81	33	Tropomiosina
Blattidae y Blattellidae			
Cucaracha alemana (<i>Blattella germanica</i>), cucaracha americana (<i>Periplaneta americana</i>)			
Grupo 1 (p. ej., Bla g 1)	1-77	46	Proteína especificadora de nitrilo
Grupo 2 (p. ej., Bla g 2)	7-62	36	Aspartato proteasa (inactiva); presenta homología con la pepsina
Grupo 3 (p. ej., Per a 3)	26-95	78	Arilforinas/TO Hemocianinas de artrópodos
Grupo 4 (p. ej., Bla g 4)	5-53	21	Lipocalina, alérgeno de la cucaracha macho, se une a la tiramina y la octopamina, implicada en el transporte de feromonas
Grupo 5 (p. ej., Bla g 5)	7-72	23	Glutación-S-transferasa
Grupo 6 (p. ej., Bla g 6)	50	21	Troponina C
Grupo 7 (p. ej., Per a 7)	2-31	31	Tropomiosina
Grupo 8 (p. ej., Bla g 8)	?	20	Miosina
Grupo 9 (p. ej., Per a 9)	34-100	45	Arginina cinasa
Grupo 10 (p. ej., Per a 10)	82	80	Tripsina
Grupo 11		57	Amilasa
Bla g enolasa	25	45	Enolasa
Vitelogenina	47	50	Presenta homología con Der p 14
Pyralidae			
Polilla india de la harina (<i>Plodia interpunctella</i>)			
Plo i 1	25	40	Arginina cinasa
Bombycidae			
Larva del gusano de seda (<i>Bombyx mori</i>)			
Bom m 1	>90	42	Arginina cinasa; presenta homología con la enzima de cucaracha Per a 9
Pyroglyphidae/Glycyphagidae/Acaridae/Echimyopodidae			
Varias especies de ácaros			
Grupo 1 (p. ej., Der p 1)	>90	25	Cisteína proteasa
Grupo 2 (p. ej., Der p 2)	>90	14	Familia de proteínas relacionadas con MD-2, unión a lípidos, se une al LPS
Grupo 3 (p. ej., Der p 3)	90	25	Tripsina
Grupo 4 (p. ej., Der p 4)	25-46	60	Amilasa
Grupo 5 (p. ej., Der p 5)	9-70	14	Función desconocida; posible proteína de unión a ligando
Grupo 6 (p. ej., Der p 6)	39	25	Quimotripsina
Grupo 7 (p. ej., Der p 7)	38-53	26-31	Función desconocida; pertenece a la familia de proteínas de unión a la hormona juvenil presente en insectos; puede tener propiedades de unión a lípidos

TABLA 4-9 Características fisicoquímicas y bioquímicas de los aeroalérgenos de interior derivados de artrópodos (*cont.*)

Alérgeno	Frecuencia de reactividad* (%)	Peso molecular (kDa)	Función
Grupo 8 (p. ej., Der p 8)	40	27	Glutación-S-transferasa
Grupo 9 (p. ej., Der p 9)	>90	29	Serina proteasa tipo colagenasa
Grupo 10 (p. ej., Der p 10)	81	36	Tropomiosina
Grupo 11 (p. ej., Der f 11)	82	103	Paramiosina
Grupo 12 (p. ej., Blo t 12)	50	16	Puede ser una quitinasa; presenta homología con Der f 15 y 18 debido a un dominio de unión a quitina
Grupo 13 (p. ej., Lep d 13)	11-23	15	Proteína de unión a ácidos grasos
Grupo 14 (p. ej., Der f 14)	84	177	Vitelogenina o lipoforina
Grupo 15 (p. ej., Der f 15)	95	98, 109*	Quitinasa, presenta homología con el alérgeno Blot 12
Grupo 16 (p. ej., Der f 16)	50-62	53	Gelsolina
Grupo 17 (p. ej., Der f 17)	35	30	Proteína de unión al calcio
Grupo 18 (p. ej., Der f 18)	63	60	Quitinasa
Grupo 19 (p. ej., Blo t 19)	10	7	Homología con péptido antimicrobiano
Grupo 20 (p. ej., Der p 20)	0-44	40	Arginina cinasa
Grupo 21 (p. ej., Der p 21)	26	15	Función desconocida; presenta homología con alérgenos del grupo 5
Grupo 22 (p. ej., Der p 22)	?	?	Presenta homología con el alérgeno de ácaros del grupo 2; pertenece a la familia del dominio de reconocimiento de lípidos relacionado con MD-2 (ML); implicada en la unión a lípidos
Grupo 23 (p. ej., Der p 23)	74	14	Función desconocida; presenta homología con el dominio peritrofina A y contiene un dominio de unión a quitina
Grupo 24 (p. ej., Der f 24)	100	13	Proteína similar a la proteína de unión a ubiquinol-citocromo c reductasa
Grupo 25 (p. ej., Der f 25)	76	34	Triosafosfato isomerasa
Grupo 26 (p. ej., Der f 26)	?	18	Cadena ligera alcalina de miosina
Grupo 27 (p. ej., Der f 27)	?	48	Serpina (inhibidor de tripsina)
Grupo 28 (p. ej., Der f 28)	68	70	Proteína de choque térmico
Grupo 29 (p. ej., Der f 29)	70-86	16	Peptidil-prolil <i>cis-trans</i> isomerasa (ciclofilina)
Grupo 30 (p. ej., Der f 30)	63	16	Ferritina
Grupo 31 (p. ej., Der f 30)		15	Colofina
Grupo 32 (p. ej., Der f 32)		35	Piforosfatasa inorgánica secretada
Grupo 33 (p. ej., Der f 33)		52	Alfa tubulina
Tyr p α -tubulina	29	56	α -Tubulina presente en <i>Tyrophagus putrescentiae</i>

*Formas glucosiladas, la secuencia de ADN indica una proteína no glucosilada de 63 kDa. Frecuencia determinada en perros con dermatitis atópica.

Los APD proliferan en un ambiente cálido y húmedo, por lo que la abundancia de los ácaros es estacional (fig. 4-8). La temperatura óptima de crecimiento para los ácaros es de 18-27°C, y presentan un requisito de humedad atmosférica (65-85% HR), que se absorbe por las articulaciones de sus patas o se produce en el metabolismo, porque son incapaces de beber. Los entornos domésticos suelen presentar una variación microclimática significativa, de modo que cuando el aire libre es relativamente seco, los ácaros pueden retirarse a las bolsas de humedad presentes en las alfombras, tapicerías y ropa, así que incluso en caso de deshumidificación (<50% de HR), pueden pasar meses hasta que los ácaros mueran y más tiempo para que los niveles de alérgenos se reduzcan.

Los ácaros del polvo doméstico excretan el alimento digerido con sus enzimas digestivas y otras proteínas en forma de partículas fecales, rodeadas de una membrana peritrofica quitinosa¹⁷. Aunque los alérgenos de interior son transportados en partículas amorfas en comparación con el

TABLA 4-10 Características fisicoquímicas y bioquímicas de los aeroalérgenos de interior derivados de animales

Alérgeno	Frecuencia de reactividad* (%)	Peso molecular (kDa)	Función
Gato (<i>Felix domesticus</i>)			
Fel d 1	95	33-39*	Tetrámero de dos heterodímeros (cadenas 1 y 2), posible molécula de unión a ligando; la cadena 1 presenta homología con la proteína secretora de 10 kDa de las células de Clara humanas, la subunidad de la proteína de unión a andrógenos salivar de ratón, la uteroglobina de conejo y una proteína del hámster sirio
Fel d 2	20-35	69	Seroalbúmina; alérgeno alimentario, presenta reacción cruzada con la albúmina de cerdo y de vaca
Fel d 3	10	11	Cistatina
Fel d 4	60	20	Lipocalina
Fel d 5	38	400	Inmunoglobulina A; alérgeno alimentario, la IgE se dirige contra el residuo galactosa β -1,3-galactosa, también está presente en la cadena pesada de la inmunoglobulina M. Presente en el cerdo, vaca y cordero
Fel d 6	?	900	Inmunoglobulina M
Fel d 7	38	18	Proteína de la glándula de Von Ebner, inhibidor de cisteína proteasa
Fel d 8	19	24	Laterina, proteína surfactante
Perro (<i>Canis familiaris</i>)			
Can f 1	50	19-25	Lipocalina; presenta homología con la proteína de la glándula de Von Ebner, que tiene actividad inhibitoria de la cisteína proteasa
Can f 2	20-22	27	Lipocalina; presenta homología con Can f 1 and Fel d 4 y con otros alérgenos de lipocalina
Can f 3	16-40	69	Seroalbúmina
Can f 4	35	23	Presenta homología con la proteína de unión a odorante bovino
Can f 5	70	28	Calicreína prostática; presenta homología con el antígeno prostático específico humano (PSA), que es alergénico
Can f 6		20	Lipocalina
IgG	88	150	Inmunoglobulina G
Caballo (<i>Equus caballus</i>)			
Equ c 1	100	25	Lipocalina; presenta homología con proteínas urinarias de roedores
Equ c 2	100	17	Lipocalina; presenta homología con proteínas urinarias de roedores
Equ c 3	50	67	Seroalbúmina
Equ c 4	77	17, 20.5	Laterina, proteína surfactante
Equ c 5	77-100	21	Función desconocida
Vaca (<i>Bos taurus</i>)			
Bos d 2	97	20	Lipocalina
Bos d 3	?	11	Proteína de unión a calcio S100
Bos d OSCP	31	21	Proteína que confiere sensibilidad a oligomicina del complejo de la ATP sintasa mitocondrial
BDA 11	?	12	Presenta homología con la proteína psoriasina de unión al calcio humana
Cobaya (<i>Cavia porcellus</i>)			
Cav p 1	70	20	Lipocalina; presenta homología con Cav p 2
Cav p 2	65	17	Lipocalina; presenta homología con Bos d 2
Cav p 3	54	19	Lipocalina
Ratón (<i>Mus musculus</i>)			
Mus m 1	>80	17	Proteína urinaria mayor; presenta homología con lipocalinas como β -lactoglobulina, proteína de unión a odorante y Rat n 2 Rat (<i>Rattus norvegicus</i>)

TABLA 4-10 Características fisicoquímicas y bioquímicas de los aeroalérgenos de interior derivados de animales (cont.)

Alérgeno	Frecuencia de reactividad* (%)	Peso molecular (kDa)	Función
Rata (<i>Rattus norvegicus</i>)			
Rat n 1	>80	17	Lipocalina; presenta homología con lipocalinas como β -lactoglobulina Bos d 5, proteínas de unión a odorante, Mus m 1
Albúmina	24	69	Seroalbúmina
Conejo (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)			
Ory c 1	100	18	Lipocalina
Ory c 3	77 27/35	19-21	Lipofilina, heterodímero glucosilado y similar a Fel d 1
Ory c 4	?	25	Lipocalina
Ory c 6	9	69	Seroalbúmina

*El tamaño molecular indicado representa la forma de dímero, con dos cadenas de alrededor de 18 kDa cada una. Para la NAC (subunidad alfa del complejo asociado al polipéptido naciente) y la queratina se indican las masas moleculares deducidas.

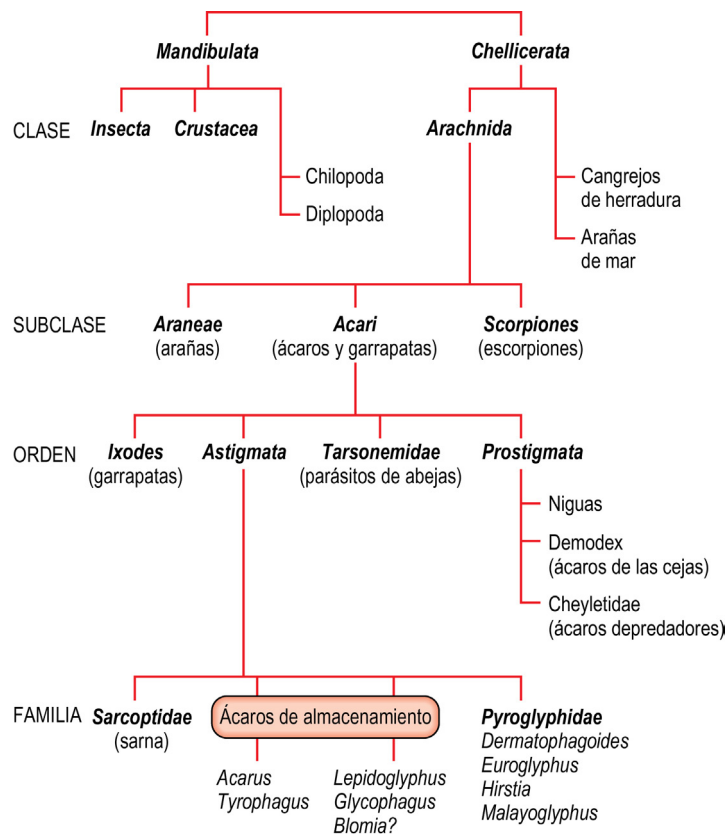


Figura 4-7 Relaciones filogenéticas entre distintos artrópodos. Se muestran los géneros de ácaros con importancia clínica.

polen o las esporas fúngicas presentes en exteriores, las partículas fecales de los APD tienen un diámetro similar al de los granos de polen (10-35 μm) y contienen una carga alérgica similar (~0,2 ng). Sus contenidos se liberan rápidamente (al igual que el de los pólenes) después de impactar con el entorno hidratante del líquido superficial de las vías aéreas, lo que crea una alta concentración de alérgenos en el lugar donde se depositan.

Alérgenos de ácaros

Las especies de ácaros producen varios alérgenos, y los primeros alérgenos de ácaros que se clonaron fueron Der p 1, 2 y Der p 5 a finales de la década de 1980. En la actualidad, se

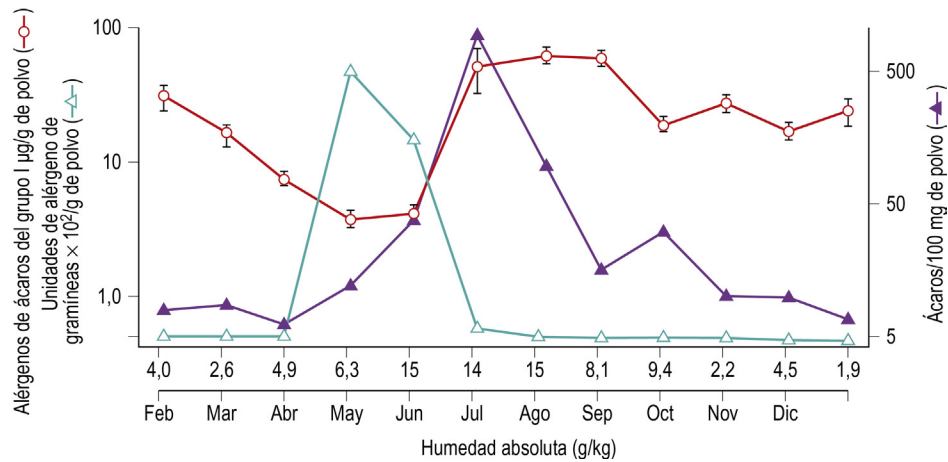


Figura 4-8 Variación estacional de ácaros, alérgenos de ácaros (grupo 1) y de los alérgenos del polen de gramíneas en un sofá, con un seguimiento de 1 año en la zona central de Virginia. El aumento de la humedad absoluta exterior se sigue de un incremento marcado del número de ácaros (▲). La concentración de alérgenos de ácaros aumenta durante el verano y se mantiene elevada hasta después de Navidad (○). El alérgeno de polen de *Lolium perenne* (△) se detectó solo en mayo, junio y julio. (Adaptada de Platts-Mills TA, Hayden ML, Chapman MD y cols. *Seasonal variation in dust mite and grass-pollen allergens in dust from the houses of patients with asthma*. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79:781.)

han descrito al menos 34 grupos de proteínas alergénicas; entre los alérgenos mayores de diferentes especies de ácaros se incluyen enzimas digestivas (cisteína proteasas, tripsinas, quimotripsinas, amilasas y quitinasas), proteínas asociadas a actina (tropomiosina, troponina C y paramiosina), proteínas de unión a ligando o proteínas de función desconocida (tabla 4-9). Tradicionalmente, se consideraba que los alérgenos de ácaros predominantes desde el punto de vista clínico eran los de los grupos 1 y 2, seguidos por los grupos intermedios de alérgenos 4, 5 y 6, y después por un gran grupo de alérgenos menores. Sin embargo, datos recientes indican que, en la actualidad, otros alérgenos deberían considerarse mayores, como el alérgeno relacionado con la peritrofina A implicado en la formación de la membrana peritrófica que contiene quitina (fig. 4-9), y la proteína similar a la proteína de unión a la ubiquinol-citocromo c reductasa⁴.

Insectos

Los insectos, como las cucarachas, polillas, grillos, langostas, escarabajos, quironómidos, moscas de lago, moscas domésticas y mariquitas son desencadenantes conocidos de alergia, pero de ellos, las cucarachas constituyen la amenaza alergénica más significativa en el entorno de interior, sobre todo en las áreas urbanas degradadas de EE.UU.²¹⁻²³. La sensibilización se asocia con *Blattella germanica*, *Periplaneta Americana* y *Periplaneta fuliginosa* (v. cuadro 4-2). Las dos primeras son frecuentes en áreas urbanas de clima cálido o con calefacción doméstica. Los componentes alergénicos de las cucarachas se asocian con sus heces, saliva y los detritos de insectos muertos. Una cantidad sustancial de estas partículas aerodinámicamente grandes puede acumularse y persistir incluso tras la erradicación de los insectos vivos. A diferencia de los APD, que predominan en los dormitorios y salones, el mayor número de cucarachas suele encontrarse en las cocinas, debido a la proximidad a la comida, pero los niveles de alérgenos de cucarachas en los dormitorios pueden correlacionarse con la frecuencia de hospitalización.

Alérgenos de cucaracha

Las cucarachas producen varios alérgenos y se han definido más de 10 grupos (tabla 4-9). A diferencia de otras fuentes, la alergia a la cucaracha se asocia con varios alérgenos mayores en lugar de con uno solo o con un pequeño número de alérgenos dominantes, dependiendo de la población estudiada. Los primeros alérgenos de cucaracha que se clonaron resultaron ser una aspartato proteasa proteolíticamente inactiva y una lipocalina²⁴. Otros alérgenos son los alérgenos del grupo 1 asociados al intestino, que se cree que desempeñan una función desintoxicante, enzimas digestivas (amilasa, tripsina), arginina cinasas y proteínas asociadas a actina.

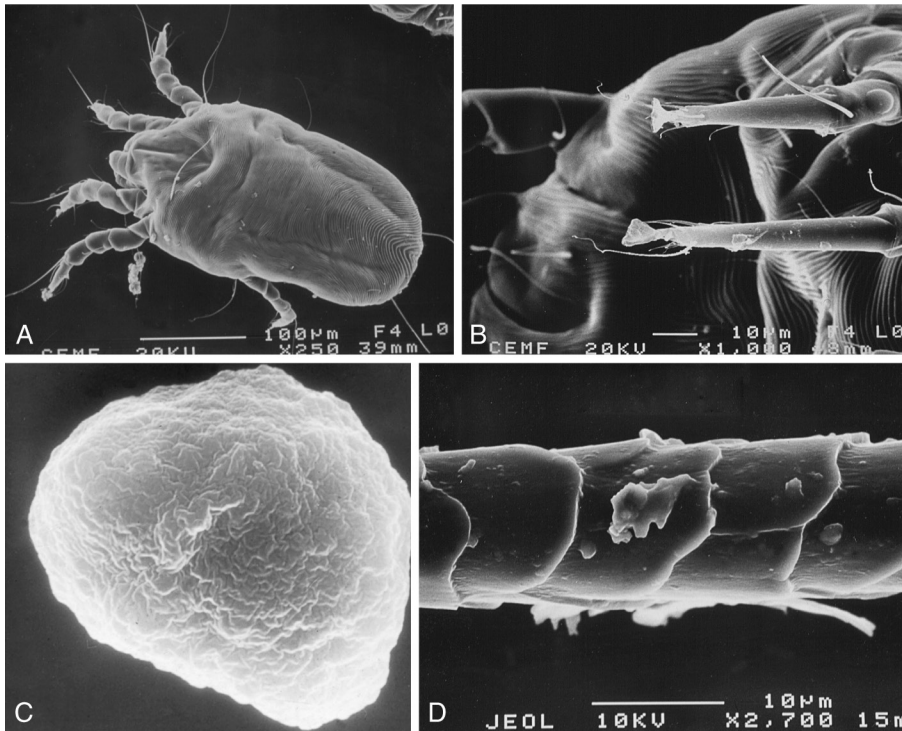


Figura 4-9 Microfotografías de fuentes de alérgenos de interior con importancia clínica. A. *Dermatophagoides farinae*, se muestran las patas y partes de la boca. B. Detalles de las patas de un ácaro del polvo, mostrando las almohadillas en sus extremos que le permiten agarrarse a las superficies. C. Partícula fecal de ácaro, con una membrana peritrófica externa, quitinosa. D. Pelo de gato que muestra partículas adherentes de caspa/escamas cutáneas portadoras de antígeno. (Fotografías de microscopía electrónica de barrido A-C, por cortesía de John Vaughan; D, por cortesía de Judith Woodfolk.)

Fuentes de alérgenos de interior. Mamíferos

Los animales con importancia clínica en contextos domésticos o laborales son los gatos, perros, vacas, ratas, ratones, caballos, conejos, jerbos y cobayas⁶. Sus alérgenos asociados derivan de la caspa, el epitelio, el pelo, la orina o la saliva y, en la mayoría de estas especies, los alérgenos pertenecen a dos grupos principales, incluidas las lipocalinas (que comprenden más del 50% de todos los alérgenos de animales con pelo descritos hasta el momento) y las secretoglobinas, así como un tercer grupo menor variado que contiene una ligera diversidad de proteínas adicionales (tabla 4-10).

Gatos, conejos y perros

Los pacientes alérgicos a gatos refieren síntomas cuando entran en una casa donde vive un gato, lo que indica que los alérgenos de gato pueden estar en suspensión en el aire en calma. Esto se debe a que el 10-40% de los alérgenos de gatos se transportan en partículas equivalentes aerodinámicamente a esferas de 1-7 μm cuya sedimentación se produce despacio, de modo que las concentraciones de alérgenos de gato en aire libre en calma pueden ser 10-50 veces mayores que las de los alérgenos de APD²⁶. Los hogares modernos son relativamente herméticos cuando las ventanas están cerradas (0,2-0,5 renovaciones de aire por hora)²⁷, por lo que el efecto beneficioso de la ventilación para eliminar las pequeñas partículas transportadas por el aire, como los alérgenos de mascotas, se pierde.

En comparación con el alérgeno de ácaro Der p 1, las exposiciones inhalatorias a alérgenos de perro o gato pueden ser hasta 100 veces mayores (1 $\mu\text{g}/\text{día}$) en hogares con mascotas. Esta situación se debe a la mayor persistencia de los alérgenos de mascotas en el aire y a la tendencia de la caspa de gato a transportarse pasivamente²⁸. En una comunidad donde el 20% o más de las familias tengan animales, estos alérgenos serán detectables en el polvo de escuelas u hogares sin gato, lo que puede hacer que la sensibilización a animales se produzca sin una exposición directa a los mismos²⁹⁻³¹.

Aunque la exposición inhalatoria a alérgenos de gato puede ser mayor que a los alérgenos de APD, esto no se traduce fácilmente en que las personas tengan una mayor prevalencia de sensibilización al gato o una concentración más elevada de anticuerpos IgE frente a alérgenos de gato. De hecho, existe una clara evidencia de una mayor sensibilización a APD, a pesar del desequilibrio de las concentraciones transportadas por el aire. Esta paradoja se complementa por los estudios donde se indica que vivir en un hogar con un gato protege de forma selectiva contra el desarrollo de alergia al gato²⁹⁻³² y que la relación dosis-respuesta tiene forma de campana en lugar de lineal. La evidencia disponible sobre la exposición a los perros es menos extensa, pero los datos indican que tienen un efecto inhibitorio sobre la alergia en general.

Estos hallazgos aparentemente antiintuitivos no cuentan con explicaciones demostradas, pero se han propuesto varios mecanismos. En el caso de los alérgenos de gato, que tienen el potencial de provocar una sensibilización dependiente de IgE y de causar enfermedad, el fenómeno protector puede depender de la dosis, de modo que unos niveles altos de alérgenos inducen tolerancia, en lugar de sensibilización, lo que concuerda con la naturaleza aparentemente selectiva de la «protección» y la capacidad de los alérgenos de gato de mantenerse en suspensión en el aire durante períodos prolongados. El efecto protector más general provocado por los perros puede estar relacionado con el aumento de la exposición al LPS^{33,34}. A diferencia de los perros, el hecho de tener un gato en el hogar no aumenta necesariamente la exposición doméstica al LPS.

Alérgenos de gatos y perros

Los alérgenos predominantes en la caspa de gato y de conejo son las secretoglobinas (tabla 4-10), que son frecuentes en otros mamíferos²⁵. Son pequeñas proteínas resistentes a proteasas, al calor y al pH, que forman dímeros antes de su secreción desde la piel y se cree que desempeñan varias funciones bioquímicas, como el transporte de ligandos, de forma análoga a las lipocalinas. Existen en forma de tetrámeros compuestos por dos heterodímeros que se forman a partir de dos péptidos distintos unidos por puentes disulfuro, denominados cadenas 1 y 2. Su función precisa no está clara, pero, a semejanza de los alérgenos de la lipocalina, pueden ser inmunomoduladores debido a su capacidad de unirse a lípidos y de activar el TLR. Este alérgeno no tiene reactividades cruzadas conocidas, por lo que las secretoglobulinas son un marcador adecuado para evaluar la exposición. Los otros alérgenos de gato son menores. Entre ellos se encuentra la seroalbúmina, inmunoglobulina, cistatina, lipocalina y laterina. Los dos primeros pueden ser más importantes en relación con la alergia alimentaria, puesto que existe reactividad cruzada con albúminas caninas, porcinas y bovinas, que da lugar al denominado síndrome de «cerdogato». Sin embargo, la sensibilización primaria es ambiental en lugar de dietética y el epítipo que reconoce la IgE es el epítipo con reactividad cruzada α -Gal.

Además de estos grupos, los ácaros también contienen varios alérgenos de transporte de unión a lípidos, como los grupos 2/22, 5/21, 7, 13 y 14. Por ejemplo, los alérgenos del grupo 2 pertenecen a la familia del factor de diferenciación mielóide de unión a lípidos 2 (MD-2), cuyos miembros se unen con fuerza al residuo de lípido-A del LPS^{18,19}. De forma similar, las proteínas del grupo 7 pertenecen a la superfamilia de proteínas de unión a hormona juvenil, algunos de cuyos miembros se unen al LPS. Sin embargo, el alérgeno de ácaros no se une al LPS, sino a un lipopéptido bacteriano grampositivo (polimixina B)²⁰.

El tamaño de cualquier partícula transportada por el aire determina su comportamiento aerodinámico y su distribución en las vías aéreas. Debido a las propiedades aerodinámicas de las partículas fecales de los APD, no es sorprendente que los niveles de alérgenos de APD transportados por el aire disminuyan cuando se interrumpen las corrientes de aire y que en el aire en calma haya una escasa concentración ($<1 \text{ ng/m}^3$). Esto contrasta claramente con los alérgenos de mascotas domésticas, en los que la persistencia en suspensión aérea de las partículas respirables es una característica significativa de su potencial perjudicial. Por consiguiente, es difícil cuantificar la dosis exacta de alérgenos de APD a la que están expuestas las vías aéreas. Se estima que, debido al gran tamaño de las partículas y a una respiración oral suave, la exposición natural es de bajo nivel. Sin embargo, las personas duermen con la cabeza cerca de materiales que pueden estar muy infestados de ácaros (almohadas, mantas, fundas de edredón, colchones) y es probable que la concentración atmosférica de alérgenos sea una mala estimación de la auténtica exposición.

En los perros, los alérgenos mayores son las lipocalinas, que pertenecen a la superfamilia de la calicina y de las que existen varias. Se producen en el hígado o en las glándulas secretoras. Los miembros de esta familia intervienen en la unión y el transporte de pequeñas moléculas hidrofóbicas, como

vitaminas y esteroides, porque poseen una cavidad hidrofóbica de unión a ligando. La identidad de los ligandos que se unen a estos alérgenos se desconoce en la actualidad, pero al igual que sucede con los alérgenos de gato, pueden poseer propiedades inmunomoduladoras debido a su interacción con el LPS. Los otros alérgenos del perro son la seroalbúmina, las inmunoglobulinas y la calicreína.

Roedores y alérgenos de roedores

Los roedores no son solo una fuente de alérgenos domésticos de interior, sino que también son fuentes destacadas en instalaciones de producción animal y son una causa bien conocida de alergia ocupacional. El estudio National Cooperative Inner-City Asthma Study (NCICAS) demostró que la presencia de alérgenos de ratones en el polvo se correlacionaba con los anticuerpos IgE frente a estos alérgenos y con el asma. La sensibilización es frecuente; por ejemplo, en trabajadores de laboratorios de animales, la prevalencia de alergia es del orden de alrededor del 40%. La mayoría de las personas se sensibilizan en un plazo de 3 años de exposición (~60%) y el resto se sensibiliza en un plazo de 5-20 años. Las proteínas lipocalinas urinarias de rata y de ratón (tabla 4-10) inducen respuestas inmunitarias dirigidas de IgE e IgG. Se ha observado la presencia de IgG e IgG₄ en ausencia de IgE en los casos ocupacionales. Al igual que sucede con los alérgenos de gato y perro, los de rata y ratón forman pequeñas partículas y permanecen en suspensión en el aire durante períodos prolongados. Cuando estos animales se tienen como mascotas, la cantidad de alérgeno en suspensión depende del estado del suelo de la jaula; cuando está seco, habrá más cantidades que se mantendrán en suspensión en el aire durante más tiempo.

ALÉRGENOS Y ALERGENICIDAD

¿Por qué algunas proteínas desencadenan respuestas alérgicas? En la actualidad es evidente que no existe un único mecanismo que explique la alergenidad, aunque los primeros intentos de abordar este problema implicaron la búsqueda de estas explicaciones universales. Una primera idea fue que la secuencia de aminoácidos de una proteína alérgica codificaba una señal de alergenidad y que dicha señal era compartida entre todos los alérgenos. En esencia, este concepto equivale a la existencia de un epítipo lineal universal para la alergenidad. Aunque los epítopos lineales son características de reconocimiento inmunitario cruciales, no hay evidencia de que exista una firma universal para la alergenidad. Los epítopos también tienen una estructura tridimensional, por lo que un desarrollo adicional de la idea del mensaje codificado fue la posible existencia de una característica estructural universal. Aunque no se han determinado todas las estructuras alérgicas, está claro que esta idea no explica la alergenidad con un único mecanismo, aunque sí pone de manifiesto algunas similitudes de estructura entre algunos alérgenos y proporciona una explicación del rompecabezas de los síndromes de reactividad cruzada, como el síndrome de cerdo-gato.

La estructura molecular de los alérgenos tiene un gran interés que va más allá de los estrechos límites de definir los epítopos tridimensionales. La estructura molecular determina tanto la función proteica como el reconocimiento molecular al nivel más amplio. Estos atributos clave son relevantes para la alergenidad, porque pueden proporcionar una cierta explicación del puente que debe tenderse entre la inmunidad innata y la inmunidad adquirida y los eventos que deben activarse para dirigir y mantener la sensibilización alérgica. Aunque puede que no haya un mecanismo universal específico, se puede aplicar un concepto universal. Este concepto se ha denominado visión «funcionalista» de la alergenidad, en cuya comprensión, la bioactividad independiente de IgE de un alérgeno ayuda a resolver algunos de los rompecabezas de la alergenidad, como la razón de por qué algunos alérgenos de la misma fuente son clínicamente más importantes que otros y por qué algunos alérgenos purificados son sensibilizadores débiles por separado, pero adquieren una alergenidad muy llamativa en presencia de otros alérgenos. Dada la importante relación entre la inmunidad innata y la adquirida a la hora de la aparición y el mantenimiento de la sensibilización alérgica, la visión funcionalista de la alergenidad intenta explicar algunos de estos fenómenos en términos de la capacidad de los distintos alérgenos para establecer un puente eficaz entre estas ramas del sistema inmunitario. La capacidad de establecer estos puentes de forma efectiva reside en realidad en un pequeño marco.

Los alérgenos con actividad proteolítica y que están bien representados en ácaros, hongos y algunos agentes ocupacionales clínicamente importantes son miembros destacados, porque poseen un perfil de actividad que favorece el paso de los alérgenos y la rotura de la tolerancia

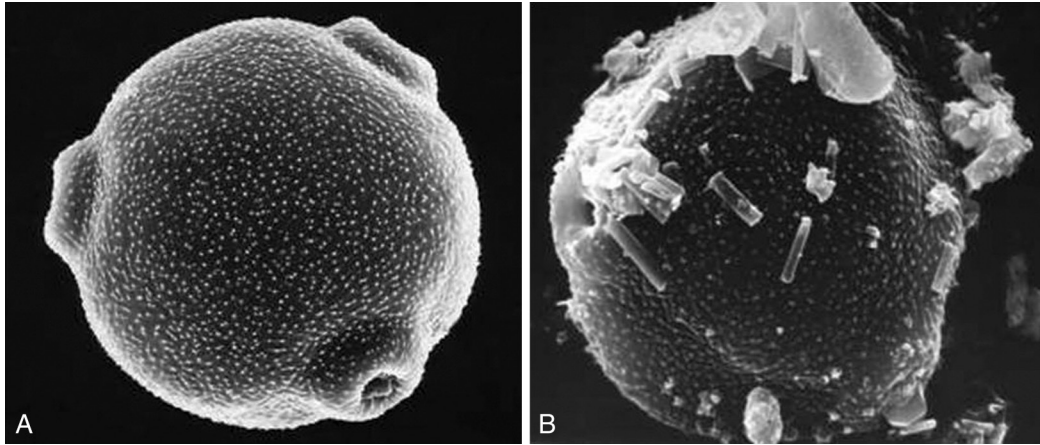


Figura 4-10 Interacción entre el polen y las partículas en suspensión. Microscopia electrónica de barrido que muestra granos de polen de abedul antes y después de la adsorción de partículas recogidas en una zona muy contaminada. (De Behrendt H, Friedrichs K, Kainka-Staenicke E y cols. *Allergens and pollutants in the air—a complex interaction*. En: Ring J, Przybilla B, editores. *New trends in allergy*, III. Berlín: Springer; 1991, págs. 467-478.)

inmunitaria de forma dirigida por Th2. Su capacidad de fomentar el paso de alérgenos se debe a la proteólisis de las uniones estrechas intercelulares en las barreras epiteliales³⁵, y su capacidad de provocar la liberación de citocinas y quimiocinas que ocasiona una polarización hacia respuestas inmunitarias Th2 se debe a la escisión de receptores activados por proteasa (PAR). De forma similar, los alérgenos capaces de interactuar directa o indirectamente con los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) y otras dianas escindibles, o de liberar moléculas de patrones moleculares asociados a lesión (DAMP), presentan atributos funcionales que proporcionan actividades de tipo adyuvante, que impulsan la aparición de alergia

Entre los PRR estudiados, hay que destacar los miembros de la familia de receptores tipo Toll, los receptores de leptina tipo C (CTLR), que se unen a diversos residuos de glucanos, y los PAR. Entre las DAMP de interés liberadas por estos alérgenos hay que citar el ATP y la proteína HMGB1. Además de estos factores, los pólenes y algunos alérgenos de interior, como los ácaros, contienen diversos factores no alérgénicos que también pueden proporcionar propiedades de tipo adyuvante a las fuentes de alérgenos. Por ejemplo, el polen adsorbe bacterias y contaminantes en su superficie (fig. 4-10) y también puede transportar moléculas lipídicas con actividad biológica derivadas del polen, mientras que los ácaros poseen bacterias endosimbióticas que contienen cantidades significativas tanto de LPS como de peptidoglucano inmunomoduladores.

MODIFICADORES AMBIENTALES DE LA SENSIBILIZACIÓN Y LA ENFERMEDAD ALÉRGICAS

Además de los factores genéticos, los factores ambientales desempeñan un papel muy significativo en la aerobiología de los alérgenos y las enfermedades alérgicas, y algunos se han citado en secciones previas. En esta sección, se describen los efectos del clima y la contaminación sobre la alergenicidad y las enfermedades alérgicas, así como el impacto de la intervención ambiental deliberada.

Medidas de evitación para los alérgenos de interior

La reducción de la exposición a factores desencadenantes evidentes mediante la modificación del entorno del paciente es un componente estándar del tratamiento de la enfermedad alérgica, y la evitación completa de los alérgenos (sanatorios, habitaciones limpias y modificaciones domiciliarias) puede reducir los síntomas de asma y de hiperreactividad bronquial⁸. Sin embargo, mantener los regímenes estrictos necesarios para lograr resultados óptimos es caro, y los procedimientos solo proporcionan una mejora estática, que no sigue el deambular diario de los pacientes por entornos cargados de alérgenos. Otra limitación es que muchos pacientes reciben consejos inadecuados y no ven la asociación entre la exposición al alérgeno y la enfermedad. Para que las medidas de evitación de alérgenos proporcionen beneficios clínicos, es esencial que se identifique el (o los) desencadenante(s) responsable(s) y que se adopten las medidas preventivas

necesarias para lograr una reducción eficaz de la exposición al alérgeno. Lo primero se puede llevar a cabo mediante pruebas cutáneas, que ayudan a informar a los pacientes sobre la exposición y la enfermedad, además de confirmar el diagnóstico; lo segundo puede realizarse midiendo los alérgenos específicos en el ambiente antes y después de instaurar las medidas de evitación.

Ácaros del polvo doméstico

A pesar de la concienciación pública, puede ser difícil convencer a los pacientes de la asociación entre la exposición a APD y su enfermedad alérgica, y los APD y sus alérgenos pueden que no se perciban del mismo modo que algunos contaminantes de exterior evidentes. Esta incapacidad de apreciar la asociación es un factor que puede limitar la aceptación de una estrategia de evitación de alérgenos. Además, la percepción de la evitación de alérgenos también se ha visto afectada por un metaanálisis ampliamente malinterpretado de ensayos controlados sobre la evitación de alérgenos de APD en hogares, que concluyó que no era un tratamiento eficaz para el asma³⁶. De hecho, este metaanálisis era más una prueba de la posibilidad de lograr la reducción de los alérgenos con distintas estrategias, pues el estudio incluyó ensayos de duración insuficiente para lograr una reducción de APD y de sus alérgenos³⁷. Por el contrario, la evidencia procedente de estudios realizados en sanatorios y en habitaciones limpias de hospital muestra que una reducción de los niveles de alérgenos de APD tiene una eficacia constante a la hora de reducir los síntomas y la hiperreactividad bronquial, siempre que se pueda lograr una reducción suficiente de alérgenos. En los ensayos controlados realizados en hogares, en los que se ha logrado una reducción durante más de 6 meses, se ha descrito sistemáticamente una disminución de los síntomas y/o de la hiperreactividad bronquial. Además, en la dermatitis atópica, se ha obtenido una mejora muy significativa de los síntomas y del exantema cutáneo^{38,39}.

Las acciones necesarias para reducir la exposición a los APD se dividen en las destinadas al dormitorio y las dirigidas al resto de la casa (cuadro 4-3). En el dormitorio, la medida más eficaz a largo plazo es la eliminación de las alfombras, aunque cubrir los colchones y las almohadas con fundas impermeables y lavar la ropa de cama a 55°C semanalmente también es eficaz. Estas medidas deberían complementarse con la limpieza mediante aspiradora para eliminar el polvo donde los ácaros pueden crecer. Sin embargo, en otros lugares el principal problema proviene de las alfombras y los sofás. Las alfombras en suelos húmedos no ventilados plantean un problema particular (p. ej., en sótanos y en plantas bajas de construcciones de losas de hormigón armado), porque el agua se puede acumular por condensación sobre la superficie fría del hormigón o debido a una fuga. Cuando la alfombra está mojada y la temperatura aumenta, proporciona un medio de crecimiento excelente para hongos y ácaros.

Para evitar esto, se puede evitar el uso de alfombras y tapicerías para limitar el crecimiento de los ácaros; se puede utilizar la ventilación y/o el aire acondicionado para controlar la humedad y se pueden aplicar tratamientos químicos a las alfombras y los muebles para controlar el crecimiento de los ácaros o para desnaturalizar los alérgenos. Aunque los acaricidas matan los ácaros con una eficacia variable, lo difícil es lograr un efecto suficiente en una alfombra. Además, no actúan sobre el reservorio de alérgeno que ya está dispersado en la alfombra o en los muebles. En cambio, se puede utilizar ácido tánico al 1-3% para inactivar los alérgenos, pero su efecto solo es temporal, porque no es acaricida.

Cuadro 4-3 Medidas de evitación para los alérgenos de ácaros

DORMITORIOS

- Cubrir colchones y almohadas con fundas impermeables*
- Lavar las sábanas con frecuencia a 55°C
- Eliminar las alfombras, animales disecados y la ropa amontonada del dormitorio
- Limpieza semanal con aspiradora (utilizando una mascarilla) con bolsa de doble grosor o con un filtro de aire para partículas de alta eficacia (HEPA)

RESTO DEL HOGAR

- Minimizar el uso de alfombras† y de mobiliario tapizado
- Reducir la humedad por debajo del 45% de humedad relativa (o 6 g H₂O/kg aire)
- Tratar las alfombras con benzoato de benzilo o con ácido tánico

*Para las fundas de almohadas o edredones, las fundas deberían ser «tejidas finas»; para los colchones, se puede utilizar plástico u otros tejidos impermeables junto con un protector de colchón⁴⁰.

†Las alfombras en suelos no ventilados (p. ej., en sótanos) son difíciles de mantener secas.

Cuadro 4-4 Medidas de evitación para los alérgenos de gato

- Sacar al gato del hogar*
- Medidas para reducir los alérgenos con el gato presente:
 - Reducir los reservorios de alérgenos del gato (p. ej., alfombra, sofás)
 - Utilizar aspiradoras con un sistema de filtración eficaz
 - Aumentar la ventilación o utilizar filtros de aire para partículas de alta eficacia (HEPA) para eliminar las pequeñas partículas transportadas por el aire
 - Lavar al gato semanalmente, si es posible

*Reducir los niveles de alérgenos requiere unas 12-16 semanas después de haber sacado al gato de la casa.

Animales domésticos

La evitación de los alérgenos de los animales domésticos plantea una dificultad especial y requiere tacto, porque muchos se consideran miembros de pleno derecho de la familia. Al igual que sucede con la evitación de los APD, los efectos de eliminar un gato son progresivos y pueden que se requieran más de 4 meses para que las concentraciones disminuyan por debajo de 8 µg/g de polvo. Esto y la persistencia de los alérgenos en suspensión en el aire explica por qué muchos pacientes con alergia al gato experimentan síntomas cuando se mudan a una casa donde ha habido previamente un gato. Mantener al gato en el exterior es una medida con un éxito solo parcial, debido a la facilidad con la que los alérgenos del gato se transfieren de forma pasiva. La eliminación de las alfombras, la filtración del aire y el lavado frecuente del gato (dos veces a la semana) tienen una utilidad adicional (cuadro 4-4). Las medidas de evitación para los perros son similares.

Cucarachas y otros alérgenos

En muchos barrios pobres de EE.UU., las medidas para evitar las cucarachas son eficaces cuando forman parte de una estrategia global, e incluyen el uso de cebos envenenados, una organización cuidadosa de la casa para mantener cerradas todas las fuentes de alimentos, la limpieza para eliminar y evitar la acumulación de alérgenos, así como el sellado de los puntos de acceso. Los aerosoles de insecticidas suelen ser ineficaces, y los vehículos volátiles en los que se disuelven sus ingredientes activos pueden ser problemáticos para los asmáticos. Para los roedores salvajes, las medidas necesarias son evidentes, pero puede ser difícil eliminar un roedor usado como mascota doméstica. En áreas urbanas del mediooeste y nordeste de EE.UU., los ratones y las ratas son fuentes significativas de alérgenos, y las pruebas cutáneas con extractos de roedores deberían realizarse de forma sistemática en las clínicas que traten a pacientes que vivan en ciudades de estas regiones. Las recomendaciones actuales para la evitación de alérgenos fúngicos incluyen el control de la humedad, la eliminación de los sitios de crecimiento, la limpieza con fungicidas y evitar vivir en entornos húmedos. Cerrar las ventanas reduce la entrada de hongos desde el exterior, pero como esto puede reducir la ventilación, podría crear condiciones que permitan a otros alérgenos crecer o mantenerse en suspensión en el aire.

Las bacterias suelen descartarse como fuente de alérgenos significativos, sobre todo por una ausencia de evidencia más que por la evidencia de la ausencia de alérgenos. En cambio, los datos indican que el LPS de bacterias gramnegativas influye significativamente en la enfermedad alérgica. La exposición puede tanto suprimir como estimular las respuestas, lo que sugiere que los mecanismos implicados son complejos y multifactoriales. En pueblos agroganaderos, los niños que están expuestos a establos de vacas tempranamente parecen estar protegidos contra la sensibilización y el asma. En los hogares, por lo general, otros datos sugieren que existe una relación inversa entre los niveles de LPS y la prevalencia de sensibilización alérgica. Paradójicamente, otros datos sugieren que la exposición al LPS en los hogares de niños alérgicos a ácaros predice la gravedad del asma mejor que la exposición a los propios ácaros⁴¹⁻⁴³.

CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA, SENSIBILIZACIÓN ALÉRGICA Y ENFERMEDAD

Las interacciones entre las predisposiciones genéticas y los alérgenos son fenómenos cruciales en el desarrollo de enfermedades alérgicas, pero los factores ambientales también son relevantes en la patogenia de la enfermedad (cuadro 4-5). Por ejemplo, la contaminación atmosférica, una contaminación de la atmósfera interior o exterior por agentes químicos, físicos o biológicos, es uno de los muchos factores que pueden potenciar las enfermedades alérgicas del aparato

Cuadro 4-5 Efectos importantes de contaminantes de interior y exterior sobre la enfermedad alérgica

- Los contaminantes atmosféricos agravan los síntomas de asma y la contaminación puede contribuir al desarrollo de asma.
- El aumento de las temperaturas globales y de los niveles de dióxido de carbono afecta al potencial de polinización vegetal y a la potencia de los alérgenos.
- Los contaminantes del aire ambiente pueden modificar la exposición a alérgenos en las personas alérgicas.
- La OMS ha declarado la contaminación del aire interior como uno de los factores de riesgo más prevenibles que contribuyen a la carga global de enfermedad.
- Entre los contaminantes de interior se encuentra la combustión de biomasa y el humo del tabaco.
- La exposición a contaminantes puede inducir inflamación alérgica y no alérgica en personas con asma.
- La susceptibilidad genética a la contaminación atmosférica incluye polimorfismos en los genes de respuesta al estrés oxidativo y los genes de inmunidad innata.
- Las estrategias de políticas públicas para disminuir los niveles de contaminantes del aire ambiente han mejorado varios parámetros de resultados de salud pública, como la morbilidad por asma.

TABLA 4-11 Interacciones entre exposiciones a contaminantes y alérgenos

Efecto de la exposición de la vía aérea a contaminantes en voluntarios alérgicos	Ozono	Partículas de emisiones diésel	Lipopolisacárido
Respuesta eosinofílica de recuerdo a la exposición nasal a alérgeno	Aumentada	Aumentada	Aumentada
Respuesta de fase inmediata a alérgeno inhalado (DP ₂₀)	Aumentada	Desconocida	Aumentada
Efecto sobre el desarrollo de respuesta IgE a un neoantígeno	Desconocido	Aumentado	Desconocido
Efecto sobre la concentración local (vía aérea) de IgE	Desconocido	Aumentado	Desconocido

DP₂₀, dosis de provocación que causa una disminución del 20% del volumen espiratorio forzado en 1 segundo; IgE, inmunoglobulina E.

(De Peden DB. The epidemiology and genetics of asthma risk associated with air pollution. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:213-220.)

respiratorio. La contaminación atmosférica y la mala calidad del aire son problemas globales, que se expresan a escala macro (contaminación atmosférica exterior transfronteriza) y micro (contaminación atmosférica interior), aunque ambos son relevantes para los efectos de los alérgenos de interior sobre la salud.

Existen varios mecanismos de interacción entre los alérgenos y los contaminantes que pueden causar una exacerbación de la enfermedad alérgica. Aunque la contaminación del aire puede afectar a toda la población, existe una cierta estratificación en función de la edad (se suelen ver más afectados los muy jóvenes o los muy mayores), de la presencia de enfermedad preexistente o de susceptibilidad y de los factores socioeconómicos. En algunos casos, las personas jóvenes, en forma y activas también son un grupo vulnerable, debido a que la exposición del aparato respiratorio a contaminantes aumenta con la actividad física. Aunque la contaminación atmosférica tiene asociaciones importantes con enfermedades concurrentes como la enfermedad cardiovascular y el cáncer, se ha prestado (por razones obvias) un interés considerable al conocimiento de los efectos médicos principales de la contaminación atmosférica *per se* y a resolver la cuestión de si tiene un papel significativo en la inducción y/o exacerbación del asma y las enfermedades relacionadas de las vías aéreas.

Fuentes de contaminación atmosférica

Los contaminantes que suelen ser responsables de la mala calidad del aire (tanto interior como exterior) son el monóxido de carbono, plomo, dióxido de sulfuro, óxidos de nitrógeno, ozono, hidrocarburos poliaromáticos, partículas en suspensión y sustancias biológicas diversas como el LPS. Los niveles permisibles de contaminantes se declaran en los estándares de la calidad del aire y los índices de calidad del aire publicados por varias naciones y por la OMS (tablas 4-11 y 4-12). De los contaminantes citados previamente, todos salvo el monóxido de carbono y el plomo son potencialmente relevantes para la patogenia y la exacerbación del asma mediante acciones que afectan directamente al tono de las vías aéreas o que potencian la inflamación de forma directa o indirecta.

Con independencia de si el contaminante responsable es un agente oxidante *per se*, el estrés oxidativo es un componente de los mecanismos celulares activados por estos contaminantes,

TABLA 4-12 Estándares nacionales de calidad del aire ambiente de EE.UU.

Contaminante (citación de norma final*)	Estándares primarios o secundarios [†]	Tiempo de muestreo promedio	Nivel	Límites
Monóxido de carbono				
(76 FR 54294, 31 de agosto de 2011)	Primario	8 h	9 ppm	No debe superarse más de una vez al año
		1 h	35 ppm	
Plomo				
(73 FR 66964, 12 de noviembre de 2008)	Primario y secundario	Media acumulada de 3 meses	0,15 µg/m ³	No debe superarse
Dióxido de nitrógeno				
(75 FR 6474, 9 de febrero de 2010)	Primario	1 h	10 ppb	Percentil 98, promedio de 3 años
(61 FR 52852, 8 de octubre de 1996)	Primario y secundario	1 año	53 ppb	Media anual
Ozono				
(73 FR 16436, 27 de marzo de 2008)	Primario y secundario	8 h	0,075 ppm	Cuarta concentración máxima diaria de 8 h anual, promedio de 3 años
Partículas en suspensión				
(71 FR 61144, 17 de octubre de 2006)	PS _{2,5} : secundario	1 año	15 µg/m ³	Media anual, promedio de 3 años
	PS _{2,5} : primario y secundario	24 h	35 µg/m ³	Percentil 98, promedio de 3 años
	PS ₁₀ : primario y secundario	24 h	150 µg/m ³	No debe superarse más de una vez al año en promedio en un período de 3 años
Dióxido de sulfuro				
(75 FR 35520, 22 de junio de 2010)	Primario	1 h	76 ppb	Percentil 99 de concentraciones máximas diarias durante 1 h, promedio de 3 años
(38 FR 25678, 14 de septiembre de 1976)	Secundario	3 h	0,5 ppm	No debe superarse más de una vez al año

PS_{2,5}, partículas en suspensión ≤2,5 µm de diámetro; PS₁₀, partículas en suspensión ≤10 µm de diámetro.

*Citación de la norma final publicada en el Federal Register (FR) para la actualización más reciente para cada contaminante.

[†]Los estándares primarios proporcionan protección de la salud pública, incluida la protección de la salud de poblaciones sensibles, como asmáticos, niños y ancianos. Los estándares secundarios proporcionan protección del bienestar público, como protección contra la disminución de la visibilidad y daño a los animales, cosechas, vegetación y edificios.

(Modificada de la U.S. Environmental Protection Agency (EPA), Air and Radiation, National Ambient Air Quality Standards (NAAQS). Disponible en: <https://www.epa.gov/criteria-air-pollutants/naaqs-table>.)

por lo que las personas portadoras de polimorfismos con pérdida de función de las enzimas de defensa antioxidante presentarán respuestas exageradas. La contaminación exterior va desde emisiones de fuentes puntuales, como plantas industriales y maquinaria, hasta fuentes móviles, como vehículos a motor, aviones y barcos. La gama de contaminantes de exterior es variada. Sin embargo, las principales fuentes de contaminación atmosférica interior son la combustión de biomasa (madera, residuos de cosechas, estiércol, hierba y carbón), los óxidos de nitrógeno, el humo del tabaco y el LPS. La OMS ha señalado a la contaminación atmosférica interior como uno de los 10 factores de riesgo prevenibles principales de enfermedad global.

Biomasa

El 50% de la población mundial utiliza la combustión de biomasa para cocinar y/o para calefacción. Cuando esto se realiza en interiores en estufas que carecen de una chimenea eficaz, se sabe que la combustión tiene una asociación significativa con el desarrollo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y es un factor de riesgo de cáncer de pulmón debido a la lesión del ácido desoxirribonucleico (ADN). Las mujeres tienen un mayor riesgo derivado de la combustión de biomasa por su mayor implicación en la cocina y en las tareas domésticas. Sus hijos tienen un menor peso al nacer y presentan un riesgo de deterioro secundario de la función pulmonar y/o de infección de las vías respiratorias bajas. Los efectos adversos de la combustión de biomasa se deben en parte a hidrocarburos poliaromáticos que pueden metabolizarse a oxidantes, como las quinonas⁴⁴.

Humo ambiental de tabaco (HAT)

El HAT es la principal fuente interior de contaminantes de tamaño respirable e incluye tanto el humo exhalado de flujo central como el de flujo periférico, procedente del extremo en combustión de los cigarrillos y de los productos relacionados. Ambas fuentes producen mezclas químicas complejas ricas en hidrocarburos poliaromáticos y oxidantes. El HAT exacerba las enfermedades que afectan al epitelio de las vías respiratorias y aumenta los riesgos de cáncer por exposición pasiva. El HAT es un factor de riesgo principal para el desarrollo de asma; es probable que haya varios mecanismos subyacentes a este efecto, incluidos los cambios epigenéticos a largo plazo. Debido a la importancia del HAT como factor contribuyente a diversas enfermedades y a la escala de consumo de tabaco, se han realizado unos esfuerzos considerables dirigidos a comprender su mecanismo de acción. La evidencia sugiere que el HAT potencia los efectos de la IgE y de la IgG₄ inducidas por alérgenos, y favorece un sesgo hacia la señalización inmunitaria Th2 (dependiente de IL-4 y -13) a expensas de la producción de IFN- γ (es decir, de la señalización mediada por Th1).

Lipopolisacárido (LPS)

El LPS es un componente de las partículas en suspensión en el aire ambiente, incluido el HAT, y, como se ha indicado antes, sus efectos son complejos⁴⁵. Los estudios epidemiológicos han proporcionado datos que respaldan la hipótesis de la higiene, es decir, que la exposición a LPS en las primeras etapas de la vida se correlaciona negativamente con el desarrollo de alergia y asma. Sin embargo, está claro que el LPS también tiene efectos agravantes. Esta dicotomía ilustra las complejidades de las respuestas a los agentes inhalados. Es posible que esto se deba a que la relación dosis-respuesta para el LPS puede tener forma de campana. El LPS inhalado provoca respuestas fisiopatológicas en vías respiratorias tanto alérgicas como no alérgicas, a través de la activación de macrófagos y neutrófilos, pero las vías respiratorias de las personas con asma son más sensibles. Aunque el mecanismo no se ha establecido de forma concluyente, la expresión de CD14 (el receptor de LPS) en monocitos y macrófagos está aumentada en el asma y se correlaciona con la respuesta de los neutrófilos al LPS. El LPS también puede preparar la respuesta a los alérgenos inhalados a través de mecanismos dependientes de IgE y también la presentación del antígeno a los linfocitos T de la mucosa⁴⁶.

TIPOS DE CONTAMINANTES Y SUS EFECTOS SOBRE LOS ALÉRGENOS, LA SENSIBILIZACIÓN ALÉRGICA Y EL ASMA

Los componentes de la contaminación pueden clasificarse según si son partículas o gases. Hay pruebas convincentes de que las partículas atmosféricas provocan exacerbaciones de asma, pero no se sabe si causan asma incipiente, aunque existe cierta evidencia que lo sugiere. A pesar de que hay pocas dudas de que los contaminantes gaseosos pueden desencadenar exacerbaciones asmáticas, solo en el caso del ozono existen argumentos en la actualidad para pensar que la contaminación gaseosa puede ser una causa de asma *per se*. Sin embargo, las exposiciones a contaminantes en la vida real tienen componentes tanto gaseosos como de partículas en proporciones variables, por lo que la respuesta global a estos contaminantes depende de la combinación de los materiales y de las formas en las que se presentan a las vías aéreas. No se conoce mucho sobre los mecanismos de las consecuencias de la exposición a mezclas de contaminantes en la «vida real» y de si esto contribuye a la etiología del asma.

Partículas en suspensión

Las partículas en suspensión atmosféricas son heterogéneas en cuanto a su composición y a su comportamiento físico. La evidencia obtenida en países económicamente desarrollados y menos desarrollados demuestra de forma convincente que la exposición a partículas en suspensión respirables se asocia con varias enfermedades graves, incluida el asma. En entornos urbanos, el tráfico rodado es una fuente importante de estas partículas y se asocia a un riesgo de exacerbaciones asmáticas. Ciertos datos más recientes muestran una asociación entre la exposición a partículas de emisiones diésel (PED), la sensibilización y la rinitis alérgica en niños pequeños⁴⁷. Esto plantea la cuestión de si esta asociación puede atribuirse a una modificación de las respuestas a los alérgenos o de los propios alérgenos por los efectos de las partículas. En este sentido, se ha demostrado que las partículas en suspensión y otros factores ambientales

TABLA 4-13 Modificadores ambientales de alérgenos y alergenicidad de los alérgenos de exterior

Contaminantes*	Cambio climático†
Aumento de la alergenicidad debido a las propiedades adyuvantes de las partículas en suspensión	Aumento de las estaciones polínicas (inicio más precoz, finalización más tardía)
Expresión diferencial de alérgenos en granos de polen	Aumento de la producción de polen
Aumento del contenido de alérgenos en granos de polen	Aumento de la expresión de alérgenos en granos de polen
Aumento de la expresión de proteínas del polen con la posibilidad de crear nuevos alérgenos	Aumento del contenido de alérgenos en granos de polen
Aumento de la posibilidad de liberar alérgenos citoplásmicos y de gránulos cargados de alérgenos a partir de granos de polen	Aumento de la expresión de proteínas del polen con la posibilidad de crear nuevos alérgenos
Modificación postraduccionnal de alérgenos del polen	Cambio de la distribución de plantas productoras de polen
Mayor presentación de antígenos	Inducción de la esporulación fúngica
Alteración de la tasa de germinación del polen	

*Partículas en suspensión, metales pesados, partículas de emisiones diésel (PED), humo ambiental de tabaco (HAT), NO₂, SO₂, O₃.

†Temperatura, CO₂.

(Adaptada de Stewart GA, Peden DP, Thompson PJ, Ludwig M. Allergens and air pollutants. En: Holgate ST, Church MK, Broide DH, Martinez FD, eds. Allergy. 4.ª edición. Edimburgo: Saunders; 2012. Puede consultarse una revisión en Ziska, LH, Beggs PJ. Anthropogenic climate change and allergen exposure: The role of plant biology. J Allergy Clin Immunol 2012; 129:27-32.)

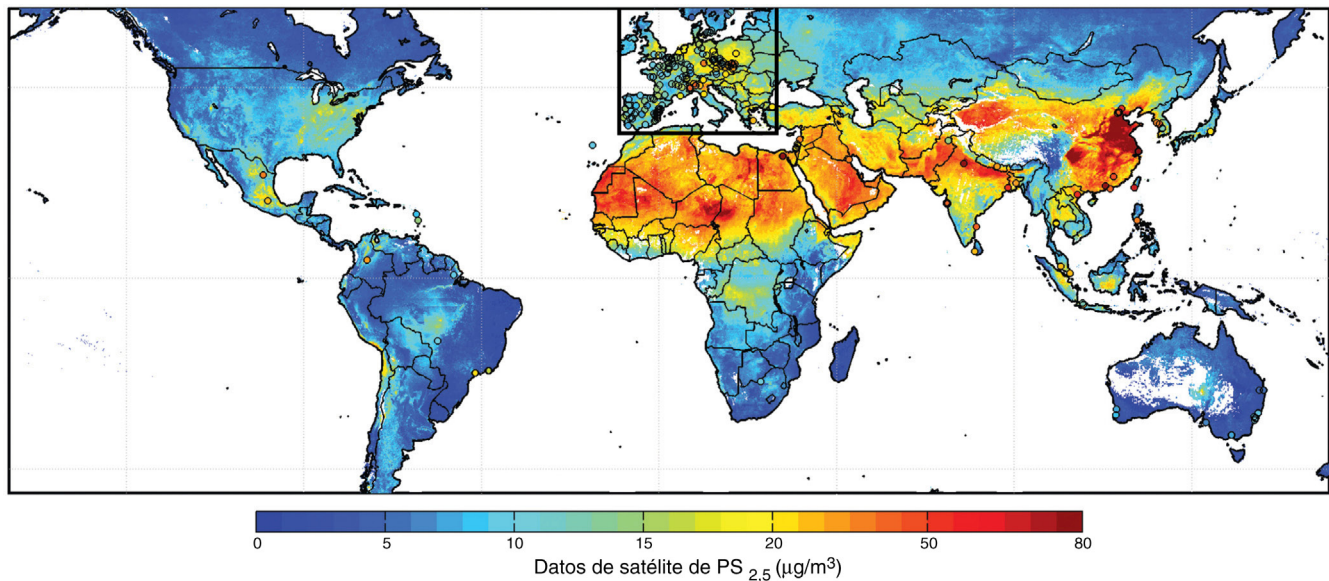


Figura 4-11 Concentraciones globales determinadas por satélite de partículas en suspensión de diámetro menor o igual a 2,5 µm (PS_{2,5}) promediadas de 2001 a 2006. Los espacios en blanco indican agua o localizaciones que contenían concentraciones <50 µg/m³. Los círculos corresponden a valores y localizaciones de sitios de comparación fuera de Canadá y de Estados Unidos. El recuadro rodea las localizaciones europeas. (De van Donkelaar A, Martin RV, Brauer M y cols. Global estimates of ambient fine particulate matter concentrations from satellite-based aerosol optical depth: development and application. Environ Health Perspect 2010; 118:847-855.)

como las temperaturas y las concentraciones de CO₂ asociadas al cambio climático, así como los contaminantes gaseosos, como el NO₂ y el O₃, influyen en la alergenicidad (tabla 4-13).

Los efectos de las partículas en suspensión se han estudiado en detalle (fig. 4-11). Las que tienen un diámetro aerodinámico de 2,5 µm (PS_{2,5}) consiguen penetrar en todo el aparato respiratorio y, por tanto, suponen un riesgo elevado para la salud. Las partículas más grandes (diámetro aerodinámico >2,5 y <10 µm) impactan en las vías aéreas de mayor diámetro, pero no en los alvéolos. Sin embargo, no existe un «modelo estándar» para la realización de estudios con partículas en suspensión respirables, por lo que las estrategias han oscilado desde la exposición respiratoria directa al humo diésel diluido hasta la instilación de PED en las vías respiratorias bronquiales o nasales. También se han realizado estudios in vitro. De forma conjunta, los datos disponibles sugieren que las PED provocan inflamación de la vía respiratoria en las personas con independencia de si tienen asma.

En el asma, las respuestas mediadas por IgE e IgG pueden estar aumentadas, pero no está claro si esto implica un incremento de la concentración de IgE. Los estudios realizados en seres humanos y en modelos de animales de experimentación sugieren que las PED también desplazan las respuestas inmunitarias a un fenotipo Th2. Los estudios de exposición muestran que

las partículas en suspensión $PS_{2,5}$ provocan una respuesta inflamatoria leve en las vías aéreas, debido en parte a la presencia de metales de transición (p. ej., Cu, Ni, Zn) en el interior de las partículas. Las partículas en suspensión, sobre todo las PED, también están cargadas con hidrocarburos poliaromáticos, que pueden convertirse en quinonas y otros oxidantes. Los estudios en seres humanos y en modelos de animales de experimentación confirman que el grado de carga de hidrocarburos influye en las respuestas a las partículas en suspensión. Sin embargo, dichas partículas pueden estar cargadas con muchas sustancias, incluidas esporas fúngicas y pólenes, que tienen una asociación independiente directa con el asma. También se ha sugerido que las DEP aumentan la susceptibilidad a las infecciones virales, lo que puede ser significativo en el asma, donde las interacciones entre los alérgenos y los virus respiratorios son clave en el riesgo de las exacerbaciones del asma. La evidencia demuestra que la exposición a contaminantes aumenta los niveles de ARNm viral en la rinitis alérgica, además de potenciar la inflamación eosinófila. El mecanismo de estas respuestas a las PED puede consistir en un aumento de la expresión de TLR3.

Contaminantes gaseosos

La exposición a contaminantes como dióxido de sulfuro (SO_2), dióxido de nitrógeno (NO_2) y ozono (O_3) puede producirse por separado, pero es más probable que se asocien entre sí y/o con las partículas en suspensión. Los contaminantes gaseosos, que tienen efectos sobre la integridad del revestimiento epitelial o que modifican las respuestas inmunitarias innatas y/o adquiridas, pueden interactuar con los alérgenos inhalados, por lo que se ha planteado la importante cuestión de si dichos contaminantes explican el incremento de la incidencia de asma. Aunque la evidencia actual de que la contaminación causa asma incipiente es débil, hay argumentos de peso que sugieren que la exposición a contaminantes gaseosos puede exacerbar el asma cuando ya está establecido.

Dióxido de sulfuro (SO_2)

El dióxido de sulfuro es un gas tóxico con intenso olor a podrido. Su contribución a la formación de aerosoles ácidos ha hecho que se haya estudiado en detalle⁴⁸. La inhalación de SO_2 se asocia a disnea, molestias respiratorias y muerte prematura. La exposición aguda a SO_2 se asocia a visitas a urgencias y a ingresos hospitalarios. La exposición crónica aumenta la probabilidad de desarrollar asma o EPOC y se correlaciona con la presencia de síntomas activos. Los efectos del SO_2 se inician con rapidez (<2 min) y provocan una respuesta de broncoespasmo más que inflamatoria, con sibilancias, molestias torácicas y disnea, pero la exposición reiterada da lugar a taquiflaxia. Dado que los efectos agudos del SO_2 inhalado se basan en la absorción a través de la mucosa bronquial, se agravan por el ejercicio y se mitigan por la respiración nasal, que redirige la absorción a través de la mucosa nasal. Sin embargo, esta atenuación se reduce en los pacientes con asma que presentan enfermedades concurrentes nasales (p. ej., rinitis y sinusitis), donde el flujo aéreo nasal está disminuido.

Dióxido de nitrógeno (NO_2)

Los estudios epidemiológicos han mostrado sistemáticamente una fuerte asociación entre las concentraciones ambientales de NO_2 y los cambios tanto agudos como crónicos de la función pulmonar, así como las exacerbaciones del asma. Aunque la capacidad del NO_2 de aumentar la reactividad de la vía aérea es dudosa a niveles de exposición bajos, a concentraciones mayores tiene unos efectos más marcados sobre la función pulmonar en personas con asma en quienes aumenta la respuesta aguda a los alérgenos⁴⁹. El mecanismo del NO_2 es una infiltración neutrofílica inflamatoria. Los estudios in vitro sugieren que el epitelio de la vía aérea tiene un papel significativo a la hora de orquestar las respuestas inflamatorias mediante la producción de citocinas. Aunque aún no se dispone de pruebas definitivas, existe una posibilidad evidente de que las respuestas al NO_2 y a los alérgenos interactúen a este nivel de señalización y lesión inflamatorias. No está tan claro que esta interacción favorezca el desarrollo incipiente de asma.

Ozono (O_3)

El ozono es un gas picante de color azul pálido. Tiene una acción muy oxidante que lesiona las mucosas y los tejidos respiratorios⁵⁰, por lo que puede modificar las respuestas a los alérgenos inhalados. Algunos datos sugieren también que puede provocar asma incipiente, además de agravar la enfermedad establecida, para lo que existe una evidencia más sólida. En la troposfera, el ozono se forma por una reacción fotoquímica entre los óxidos de nitrógeno y los compuestos

orgánicos volátiles procedentes de las emisiones de vehículos y de industrias. Esta reacción se ve favorecida por la temperatura y, por consiguiente, la relevancia del ozono como contaminante aumenta durante los meses cálidos, cuando se crea una niebla fotoquímica. En el ambiente interior, también puede formarse por descargas eléctricas en algunos tipos de equipos eléctricos. El ozono es una molécula intrínsecamente inestable cuya rotura genera productos reactivos, que pueden ser a su vez irritantes y cuya relevancia en la enfermedad alérgica se desconoce en la actualidad.

El O₃ es un desencadenante bien conocido de exacerbaciones asmáticas, incluso a niveles bajos de exposición, y el riesgo de mortalidad por causas respiratorias aumenta significativamente a niveles más altos⁵⁰. Los estudios de exposición controlada demuestran que, de forma aguda, el O₃ induce una disminución rápida de la CVF y del VEMS, una sensación de molestias torácicas con la respiración profunda y un aumento de la reactividad inespecífica de la vía aérea mediada por reflejos neurales sensoriales. Estas alteraciones de la función pulmonar se acompañan (pero sin que exista una correlación) por el inicio de una inflamación neutrofílica moderadamente persistente (~24 h). La mayor susceptibilidad de las personas con asma al O₃ se debe a la potenciación de la inflamación alérgica y de las respuestas inmunitarias innatas. Los estudios sobre los mecanismos indican que algunas respuestas están mediadas por TLR4⁵¹, que puede activarse por la liberación de ácido hialurónico (un patrón molecular conocido asociado a un peligro proinflamatorio) a partir del epitelio de la vía aérea. Los niveles de ácido hialurónico están aumentados en el líquido superficial de la vía aérea en personas expuestas al ozono, tanto asmáticas como no asmáticas. Otros fenómenos inflamatorios implican la liberación de citocinas, prostaglandinas y leucotrienos. Al igual que sucede con la exposición al NO₂, la actividad física (y, por tanto, el aumento de la frecuencia respiratoria) aumenta la dosis pulmonar efectiva de O₃, por lo que se recomienda que las personas en situación de riesgo minimicen el ejercicio físico.

CONCLUSIONES

Nuestros conocimientos sobre los alérgenos han aumentado en gran medida en las últimas tres décadas. La mayoría o casi todos los alérgenos de importancia clínica se han clonado. Se sabe mucho sobre sus funciones en la fuente original, y conocemos más sobre el modo en el que podrían interactuar con componentes del sistema inmunitario innato y modular las respuestas de IgE. El conocimiento molecular detallado de los alérgenos se está trasladando en la actualidad al ámbito clínico, sobre todo al campo del diagnóstico, donde se dispone de micromatrices de alérgenos de interior, de exterior y alimentarios recombinantes. Aunque es improbable que sustituyan a las pruebas de punción cutánea en la clínica o en los inmunoanálisis de fuente única, están siendo muy útiles para ayudar a diferenciar entre la sensibilización primaria y la reactividad cruzada en el diagnóstico de alergia alimentaria, para determinar con rapidez si los pacientes están polisensibilizados, así como para orientar la selección de pacientes a la hora de administrar inmunoterapia. Por tanto, ha emergido un nuevo léxico, con el uso frecuente actual de términos como *alergología molecular*, *diagnóstico alergológico basado en técnicas moleculares* y *diagnóstico por componentes*. De forma paralela, ahora sabemos que los pacientes no inhalan simplemente proteínas benignas, sino grupos de recipientes biológicamente activos repletos de componentes tanto eucariotas como procariotas que contribuyen a la inflamación o a su supresión a través del sistema inmunitario innato en personas expuestas. Por último, está claro que la sensibilización, la manifestación de la enfermedad y la producción de alérgenos continúan viéndose influenciadas por nuestros entornos de interior y de exterior, al igual que parece haber sucedido desde la época en la que Charles Blackley describió anecdóticamente las enfermedades alérgicas como trastornos raros.

AGRADECIMIENTOS

El trabajo de los autores descrito en este capítulo ha obtenido el apoyo del Australia's National Health and Medical Research Council (NHMRC), The Asthma Foundation WA, Asthma UK, The Medical Research Council (UK) y The Wellcome Trust.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reese G, Ayuso R, Lehrer SB. Tropomyosin: an invertebrate pan-allergen. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;119:247-58.
2. Radauer C, Bublin M, Wagner S, et al. Allergens are distributed into few protein families and possess a restricted number of biochemical functions. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:847-52.

3. Aalberse RC, Koshte V, Clemens JG. Immunoglobulin E antibodies that crossreact with vegetable foods, pollen, and Hymenoptera venom. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68(5):356-64.
4. Platts-Mills TA, Schuyler AJ, Tripathi A, et al. Anaphylaxis to the carbohydrate side chain alpha-gal. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015;35:247-60.
5. *Marsh DG, Goodfriend L, King TP, et al. Allergen nomenclature. *Bull World Health Organ* 1986;64:767-74.
6. *Radauer C, Breiteneder H. Pollen allergens are restricted to few protein families and show distinct patterns of species distribution. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:141-7.
7. Grote M, Valenta R, Reichelt R. Abortive pollen germination: a mechanism of allergen release in birch, alder, and hazel revealed by immunogold electron microscopy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(5):1017-23.
8. van Loon LC, Rep M, Pieterse CM. Significance of inducible defense-related proteins in infected plants. *Annu Rev Phytopathol* 2006;44:135-62.
9. *Vijay HM, Kurup VP. Fungal allergens. *Clin Allergy Immunol* 2008;21:141-60.
10. Pollart SM, Chapman MD, Flocco GP, et al. Epidemiology of acute asthma: IgE antibodies to common inhalant allergens as a risk factor for emergency room visits. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:875-82.
11. Sears MR, Herbison GP, Holdaway MD, et al. The relative risks of sensitivity to grass pollen, house dust mite and cat dander in the development of childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1989;19:419-24.
12. Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, et al. Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. A prospective study. *N Engl J Med* 1990;323:502-7.
13. Gelber LE, Seltzer LH, Bouzoukis JK, et al. Sensitization and exposure to indoor allergens as risk factors for asthma among patients presenting to hospital. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:573-8.
14. Illi S, Mutius E, Lau S, for the Multicentre Allergy Study (MAS) group, et al. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* 2006;368:763-70.
15. Almqvist C, Larsson PH, Egmar AC, et al. School as a risk environment for children allergic to cats and a site for transfer of cat allergen to homes. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1012-7.
16. Voorhorst R, Spiekma FT, Varekamp H, et al. The house-dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*) and the allergens it produces. Identity with the house-dust allergen. *J Allergy* 1967;39:325-39.
17. Tovey ER, Chapman MD, Platts-Mills TA. Mite faeces are a major source of house dust allergens. *Nature* 1981;289:592-3.
18. Ichikawa S, Takai T, Yashiki T, et al. Lipopolysaccharide binding of the mite allergen Der f 2. *Genes Cells* 2009;14:1055-65.
19. Trompette A, Divanovic S, Visintin A, et al. Allergenicity resulting from functional mimicry of a Toll-like receptor complex protein. *Nature* 2009;457:585-8.
20. Mueller GA, Edwards LL, Aloor JJ, et al. The structure of the dust mite allergen Der 7 reveals similarities to innate immune proteins. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:909-17.
21. Pollart SM, Smith TE, Morris EC, et al. Environmental exposure to cockroach allergens: analysis with monoclonal antibody-based enzyme immunoassays. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:505-10.
22. Kang BC, Wilson M, Price KH, et al. Cockroach-allergen study: allergen patterns of three common cockroach species probed by allergic sera collected in two cities. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:1073-80.
23. Rosenstreich DL, Eggleston P, Kattan M, et al. The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. *N Engl J Med* 1997;336:1356-63.
24. *Arruda LK, Vailes LD, Benjamin DC, et al. Molecular cloning of German cockroach (*Blattella germanica*) allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;107:295-7.
25. *Konradsen JR, Fujisawa T, van Hage M, et al. Allergy to furry animals: New insights, diagnostic approaches, and challenges. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:616-25.
26. Platts-Mills JA, Custis NJ, Woodfolk JA, et al. Airborne endotoxin in homes with domestic animals: implications for cat-specific tolerance. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:384-9.
27. Wright GR, Howieson S, McSharry C, et al. Effect of improved home ventilation on asthma control and house dust mite allergen levels. *Allergy* 2009;64:1671-80.
28. Munir AK, Einarsson R, Dreborg SK. Indirect contact with pets can confound the effect of cleaning procedures for reduction of animal allergen levels in house dust. *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5:32-9.
29. Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, et al. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet* 2001;357:752-6.
30. Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *JAMA* 2002;288:963-72.
31. Perzanowski MS, Rönmark E, Platts-Mills TA, et al. Effect of cat and dog ownership on sensitization and development of asthma among preteenage children. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:696-702.
32. Hesselmar B, Aberg N, Aberg B, et al. Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clin Exp Allergy* 1999;29:611-7.
33. Ege MJ, Mayer M, Normand AC, et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med* 2011;364:701-9.
34. Fujimura KE, Johnson CC, Ownby DR, et al. Man's best friend? The effect of pet ownership on house dust microbial communities. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:410-2. e3.
35. *Wan H, Winton HL, Soeller C, et al. Der 1 facilitates transepithelial allergen delivery by disruption of tight junctions. *J Clin Invest* 1999;104:123-33.
36. Gotzsche PC, Johansen HK. House dust mite control measures for asthma: systematic review. *Allergy* 2008;63:646-59.
37. Platts-Mills TA. Allergen avoidance in the treatment of asthma: problems with the meta-analyses. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:694-6.
38. Piacentini GL, Martinati L, Mingoni S, et al. Influence of allergen avoidance on the eosinophil phase of airway inflammation in children with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1079-84.
39. Ehnert B, Lau-Schadendorf S, Weber A, et al. Reducing domestic exposure to dust mite allergen reduces bronchial hyperreactivity in sensitive children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:135-8.
40. Platts-Mills TA, Vaughan JW, Carter MC, et al. The role of intervention in established allergy: avoidance of indoor allergens in the treatment of chronic allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:787-804.
41. Michel O, Ginanni R, Duchateau J, et al. Domestic endotoxin exposure and clinical severity of asthma. *Clin Exp Allergy* 1991;21:441-8.

42. Braun-Fahrländer C, Riedler J, Herz U, et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002;347:869-77.
43. Ege MJ, Mayer M, Normand AC, et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med* 2011;364:701-9.
44. Gilmour MI, Jaakkola MS, London SJ, et al. How exposure to environmental tobacco smoke, outdoor air pollutants, and increased pollen burdens influences the incidence of asthma. *Environ Health Perspect* 2006;114:627-33.
45. Alexis NE, Lay JC, Zeman K, et al. Biological material on inhaled coarse fraction particulate matter activates airway phagocytes in vivo in healthy volunteers. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1396-403.
46. Peden DB. The role of oxidative stress and innate immunity in O₃ and endotoxin-induced human allergic airway disease. *Immunol Rev* 2011;242:91-105.
47. Codispoti CD, LeMasters GK, Levin L, et al. Traffic pollution is associated with early childhood aeroallergen sensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;114:126-33.
48. Bernstein JA, Alexis N, Barnes C, et al. Health effects of air pollution. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1116-23.
49. Trasande L, Thurston GD. The role of air pollution in asthma and other pediatric morbidities. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:689-99.
50. Jerrett M, Burnett RT, Pope CA 3rd, et al. Long-term ozone exposure and mortality. *N Engl J Med* 2009;360:1085-95.
51. Bauer RN, Diaz-Sanchez D, Jaspers I. Effects of air pollutants on innate immunity: the role of Toll-like receptors and nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:14-24.

La bibliografía clave está precedida de un asterisco.

Principios del diagnóstico de alergia

Anca Mirela Chiriac, Jean Bousquet y Pascal Demoly

ESQUEMA DEL CAPÍTULO

<p>INTRODUCCIÓN</p> <p>PERSPECTIVA HISTÓRICA</p> <p>EPIDEMIOLOGÍA</p> <p>PATOGENIA Y ETIOLOGÍA</p> <p>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS</p> <p>EXTRACTOS ALERGÉNICOS</p> <p>Pruebas cutáneas</p> <p> Pruebas cutáneas para un alimento específico</p> <p>TÉCNICA</p> <p>Pruebas cutáneas recomendadas en la práctica clínica</p> <p>Cantidad de alérgeno que penetra en la piel</p> <p>Pruebas de punción e intradérmica</p> <p>Reactividad cutánea</p> <p>Positividad de las pruebas cutáneas</p> <p>Sensibilización alérgica</p> <p>Interferencia de los fármacos con las pruebas cutáneas</p> <p> Antihistamínicos</p> <p> Imipraminas, fenotiazinas y tranquilizantes</p>	<p>Corticoides</p> <p>Otros inmunomoduladores</p> <p>Otros fármacos</p> <p>EL PACIENTE</p> <p>Pruebas cutáneas de lectura inmediata</p> <p>Reacción de fase tardía</p> <p>Riesgos de las pruebas cutáneas</p> <p>Pruebas cutáneas en lactantes</p> <p>Pruebas cutáneas periódicas</p> <p>Tratamiento con antihistamínicos</p> <p>Alérgenos evaluados</p> <p>Áreas de pruebas cutáneas</p> <p>Perfil alérgico</p> <p>Seguimiento de la reacción alérgica sistémica</p> <p>Seguimiento de la inmunoterapia</p> <p>Diagnóstico por componentes</p> <p>Fiabilidad de las pruebas cutáneas</p> <p>DERIVACIÓN</p> <p>CONCLUSIONES</p>
--	--

CONCEPTOS CLAVE

- Las pruebas cutáneas de alergia de lectura inmediata evalúan la hipersensibilidad de tipo I y permiten confirmar la sensibilización a un alérgeno específico. Constituyen la herramienta diagnóstica principal de las enfermedades mediadas por la inmunoglobulina E (IgE).
- Para que las pruebas cutáneas sean útiles, se requiere una realización adecuada (es decir, técnica, uso de controles negativos y positivos, extractos alérgicos estandarizados siempre que sea posible), una lectura correcta (criterios positivos, secuencia temporal) y una interpretación precisa en el contexto de la historia clínica y de los hallazgos de la exploración física, porque la sensibilización no siempre es clínicamente relevante.
- Desde el punto de vista histórico, las pruebas cutáneas han mejorado en términos de los extractos alérgicos y de los dispositivos utilizados, pero prácticamente han conservado su importancia en el diagnóstico de la alergia durante décadas, junto a las nuevas tecnologías disponibles y a las emergentes (sobre todo el análisis proteico molecular de IgE), sin haberse visto desbancadas por ellas.
- La realización de pruebas cutáneas permite al clínico confirmar o rechazar la sensibilización, lo que tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas importantes.
- Además de su utilidad diagnóstica, las pruebas cutáneas se emplean en la estandarización de alérgenos, así como en estudios farmacológicos, de inmunoterapia con alérgenos y epidemiológicos.
- En la actualidad, el diagnóstico clínico aprovecha las aportaciones del progreso en bioquímica y biología molecular, mientras que la información obtenida con análisis convencionales de anticuerpos IgE específicos se completa con el diagnóstico alérgico molecular, con el fin de definir perfiles alérgicos, que tienen implicaciones terapéuticas y pronósticas.

RESUMEN

Un siglo y medio después del primer intento de realizar pruebas cutáneas utilizando alérgenos polínicos, estas pruebas siguen siendo la herramienta más accesible para el diagnóstico de la hipersensibilidad mediada por IgE. Son sencillas, rápidas de realizar, baratas y muy sensibles, lo que explica su posición en el diagnóstico de la alergia. La realización, lectura e interpretación de las pruebas de punción y de las reacciones intradérmicas a alérgenos requieren formación y experiencia. Las pruebas cutáneas ayudan al clínico a confirmar o rechazar la sensibilización y la atopía, lo que tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas importantes. Sin embargo, el diagnóstico de alergia se basa en la correlación entre los síntomas clínicos, la historia médica y los resultados de las pruebas. No se puede basar solo en las respuestas a las pruebas cutáneas. En la actualidad, se dispone de varios inmunoanálisis in vitro para la determinación de anticuerpos IgE específicos frente a los alérgenos. Aunque no tienen unos valores predictivos positivos y negativos absolutos, estas tecnologías (análisis convencionales de anticuerpos IgE específicos y diagnóstico alergológico molecular, o diagnóstico por componentes [DC]) han perfeccionado y aumentado la precisión del diagnóstico de alergia, permitiendo definir perfiles alérgicos, lo que respalda las medidas terapéuticas personalizadas/dirigidas y el pronóstico a escala individual.

PALABRAS CLAVE

Antihistamínicos
Diagnóstico por componentes
Extracto alergénico
Hipersensibilidad mediada por IgE
IgE específica
Prueba de punción cutánea
Reacción intradérmica
Sensibilización

INTRODUCCIÓN

La relación causa-efecto entre los alérgenos y la enfermedad alérgica se sospechó (y estudió) desde mucho antes de que se identificara la inmunoglobulina de clase E (IgE) como anticuerpo («reaginas»), hace medio siglo. Por tanto, desde un punto de vista cronológico, las pruebas cutáneas fueron las primeras que se usaron para la identificación y cuantificación de la IgE sérica específica (IgEe).

Desde la primera identificación de que las enfermedades alérgicas (descritas más adelante como enfermedades alérgicas mediadas por IgE) se deben a la exposición a alérgenos, la práctica habitual ha consistido en establecer la presencia o ausencia de sensibilización por reexposición de la persona al alérgeno. Esta reexposición debería ser progresiva y consiste en pruebas que se realizan *in vivo* o *in vitro* (fig. 5-1). Las pruebas cutáneas fueron la herramienta principal para la investigación en alergia desde su introducción en 1865 por Charles Harrison Blackley. La prueba intracutánea propuesta por Charles Mantoux en 1908 fue aplicada rápidamente a la investigación de las enfermedades por hipersensibilidad inmediata. Algunos años después, Thomas Lewis y Ronald Thomson Grant describieron la prueba de punción cutánea. Sin grandes modificaciones, estos métodos se han perfeccionado y validado aún más.

Las pruebas cutáneas pueden proporcionar una evidencia confirmatoria útil de sensibilización a un alérgeno específico. La selección y el número de alérgenos deberían basarse en la historia proporcionada por el paciente y sus allegados. Las pruebas cutáneas son sencillas, rápidas de realizar, baratas y muy sensibles, lo que explica su posición en el diagnóstico de la alergia. Sin embargo, cuando las pruebas cutáneas se realizan de forma incorrecta, pueden dar lugar a resultados falsos positivos o falsos negativos. La principal limitación de la prueba cutánea es que una reacción positiva no significa necesariamente que los pacientes presenten síntomas, porque se puede tener IgEe frente a un alérgeno sin síntomas clínicos. Las pruebas cutáneas se utilizan también para ayudar a comprender la fisiopatología de la respuesta alérgica, para evaluar los mecanismos de acción de los tratamientos antialérgicos, para analizar los perfiles de sensibilización de la población general o específica en estudios epidemiológicos y farmacológicos, así como para estandarizar los extractos alérgicos.

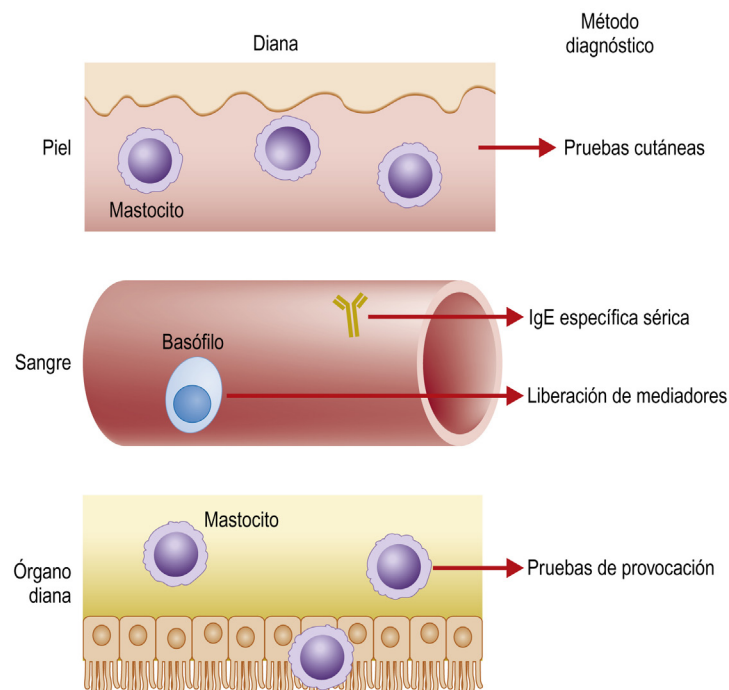


Figura 5-1 Diferencias entre las pruebas *in vivo* e *in vitro* utilizadas en el diagnóstico de las enfermedades alérgicas mediadas por IgE.

PERSPECTIVA HISTÓRICA

El primer intento de probar un alérgeno en la piel se atribuye a Blackley. Se llevó a cabo hace un siglo y medio, utilizando un extracto bruto de polen. La prueba de punción cutánea se describió después, por Lewis y Grant (1924), y se generalizó en la década de 1970, tras lo que fue modificada por Pepys. En la actualidad, las pruebas de punción se realizan con diversos dispositivos. Se han propuesto y utilizado agujas y dispositivos con cabezal único o múltiple para disminuir la variabilidad del procedimiento de punción por distintos investigadores, para aumentar la aceptabilidad (sobre todo en niños), así como para permitir la realización de varias pruebas con una aplicación, con el fin de minimizar el tiempo dedicado por el técnico y así incrementar la eficiencia.

Las pruebas intradérmicas descritas por Charles Mantoux en 1908 aún se usan en la práctica clínica.

Respecto a los extractos alérgicos, es probable que la novedad más significativa sea el uso de nuevas tecnologías, como los alérgenos recombinantes (alérgenos-r) para los diagnósticos in vivo, lo que se denomina «alergología molecular» y «diagnóstico por componentes» (DC). Sin embargo, aún no están disponibles de forma generalizada en la práctica clínica alergológica actual. Sí están disponibles para las pruebas in vitro. Estos componentes proteicos alérgicos son el resultado de un progreso significativo en bioquímica y biología molecular durante las dos últimas décadas. A diferencia de los análisis de los anticuerpos IgE convencionales, el DC no se basa en preparaciones en bruto obtenidas de fuentes alérgicas naturales (por lo general, mezclas mal definidas que contienen componentes tanto alérgicos como no alérgicos), sino en anticuerpos IgE dirigidos contra componentes únicos purificados de fuentes naturales o producidos por técnicas recombinantes¹.

EPIDEMIOLOGÍA

Las pruebas cutáneas y la detección de IgE se han usado en estudios epidemiológicos para evaluar la prevalencia de las sensibilizaciones a alérgenos alimentarios y respiratorios comunes en la población general² y compararla con la prevalencia y gravedad de enfermedades alérgicas o respiratorias sintomáticas, así como para estudios a largo plazo del desarrollo de sensibilización y desensibilización natural y de los factores que influyen en ambas. Más recientemente, el DC se ha usado en estudios epidemiológicos (cohortes seriadas transversales y longitudinales) para analizar los cambios del perfil alérgico o para predecir la incidencia de la enfermedad alérgica a lo largo del tiempo^{3,4}.

PATOGENIA Y ETIOLOGÍA

Las pruebas cutáneas tratan de reproducir la reacción alérgica dependiente de IgE que se produce en los órganos diana. La respuesta alérgica mediada por IgE en la piel provoca una reacción inmediata de habón y eritema que depende de mediadores proinflamatorios y neurógenos (es decir, reacción inmediata). Se sigue de forma irregular de una reacción de fase tardía (RFT) que comienza 1-2 horas después, con una intensidad máxima a las 6-12 horas y resolución en unas 24-48 horas. La RFT se manifiesta por una reacción inflamatoria eritematosa.

La reacción inmediata está inducida esencialmente por la desgranulación de los mastocitos tras la exposición al alérgeno. La liberación de histamina y de triptasa comienza unos 5 minutos tras la inyección del alérgeno y alcanza su máximo a los 30 minutos. La inyección de histamina en la piel mediante técnicas de punción o intradérmica simula la reacción de habón y eritema inducida por el alérgeno. La histamina es el principal mediador (pero no el único) de la reacción de habón y eritema. El tamaño del habón no suele correlacionarse con las concentraciones de histamina liberadas.

Con independencia de la detección y cuantificación de IgE sérica, la prueba tradicional de radioalergoadsorción (RAST, que estuvo comercialmente disponible poco después del descubrimiento de la IgE) se ha abandonado y sustituido por el inmunoanálisis enzimático fluorescente (FEIA, de *fluorescent enzyme immunoassay*). El principio de la detección y cuantificación de IgE se basa en la formación de un inmunocomplejo de antígeno-anticuerpo entre el extracto proteico (acoplado en una fase sólida o en una lámina recubierta con polímero) y los anticuerpos IgE en el suero del paciente que reconoce el antígeno. Con posterioridad, se añadió un anticuerpo anti-IgE humana. En el FEIA convencional, se añade a continuación un sustrato y su metabolización por el anti-IgE conjugado con enzima produce una fluorescencia cuantificable. En el DC, el anti-IgE puede estar

marcado con un fluorocromo. La reacción se escanea con un escáner láser y los resultados se evalúan mediante un programa informático de análisis de imagen¹.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La interpretación de las pruebas cutáneas depende de diversas variables. Las tres más importantes son los extractos alergénicos usados, la técnica y el paciente.

EXTRACTOS ALERGÉNICOS

Pruebas cutáneas

Cuando se evalúan alérgenos no comercializados y no estandarizados, se deberían respetar unas condiciones higiénicas y no irritantes. No es aceptable realizar pruebas con sustancias que puedan contener agentes infecciosos. Algunas sustancias (p. ej., fármacos quimioterápicos como la vinorelbina) pueden causar necrosis cutánea, por lo que no deben usarse bajo ningún concepto. Otros deberían diluirse para respetar el pH cutáneo.

Respecto a los extractos comercializados, la calidad del extracto alergénico tiene una importancia fundamental. Algunas reacciones falsas negativas se deben a la falta de alérgenos suficientes en los extractos no estandarizados. Aunque hace muchos años los materiales para las pruebas cutáneas solían elaborarse directamente en el hospital o en la consulta del médico mediante la extracción de materias primas alergénicas, esta práctica ya no se recomienda. Los extractos alergénicos se comercializan con una potencia (estandarizada utilizando métodos biológicos y etiquetada en unidades biológicas)⁵, composición y estabilidad documentadas siguiendo las directrices de las agencias reguladoras. Son extractos de un único material fuente o mezclas de alérgenos relacionados con reactividad cruzada, como polen de gramíneas, polen de árboles de hoja caduca, polen de ambrosía relacionado y extractos alergénicos de ácaros relacionados. Las mezclas de alérgenos no relacionados se evitan porque su uso puede causar respuestas falsas negativas debido a epítomos alergénicos demasiado diluidos en algunas mezclas o a la degradación enzimática por proteasas.

Las variaciones de la calidad y potencia de los extractos comerciales, que pueden estar relacionadas o no con las diferencias entre los sistemas de estandarización estadounidenses y europeos, se observan sobre todo en extractos de ácaros, caspa animal, mohos y pólenes⁶. Además de los problemas relacionados con la estandarización, algunos extractos (p. ej., venenos de *Hymenoptera*) pueden inducir reacciones falsas positivas por mecanismos no inmunológicos. Los conservantes utilizados en los extractos alergénicos también pueden ser irritantes; el timerosal puede causar una reacción de habón y eritema en personas no sensibilizadas.

Debido a las dificultades para preparar extractos estandarizados a partir de una materia prima natural, se han probado nuevas tecnologías. A partir de ADN codificantes de alérgenos, se pueden producir grandes cantidades de alérgenos muy puros con una elevada homogeneidad entre lotes que satisfagan los requisitos de calidad de los productos medicinales fabricados mediante tecnología de ADN recombinante (alérgenos-r). Los alérgenos-r utilizados para los diagnósticos in vitro deberían tener la misma actividad de unión a IgE que sus contrapartidas naturales. Los alérgenos-r de diversos pólenes, mohos, ácaros, veneno de abeja, látex y apio ya se han utilizado para realizar pruebas cutáneas en personas alérgicas y control, y las pruebas de punción cutánea e intradérmica con alérgenos-r han demostrado ser muy eficaces y seguras. Aunque la sensibilidad diagnóstica de los alérgenos-r individuales suele ser menor que la obtenida con extractos alergénicos, puede aumentarse utilizando paneles de alérgenos-r que abarquen las estructuras alergénicas más importantes en un extracto alergénico complejo determinado. Este tipo de estrategia con alérgenos-r puede ser fundamental para el diagnóstico de alergia a extractos alergénicos inestables como las frutas y alérgenos con reactividad cruzada.

Pruebas cutáneas para un alimento específico

El amplio espectro de alergias impide tener extractos comercializados y estandarizados para todas las posibles sustancias alergénicas. Cuando surge una sospecha de alergia alimentaria, es una práctica común realizar pruebas cutáneas con el propio alimento sospechoso. Por tanto, se solicita a los pacientes que traigan su propio «material» para realizar las pruebas cutáneas, de acuerdo con la ingesta que provocó la reacción. Sin embargo, las frutas frescas de temporada, por ejemplo, no siempre están disponible todo el año, pero los alergólogos solucionan esto

utilizando alícuotas congeladas de dichas frutas. La validez de este método se ha confirmado, y las pruebas cutáneas con frutas congeladas de distintas familias (p. ej., manzana, melocotón) han demostrado ser una alternativa fiable con un rendimiento similar al de las frutas frescas. En la actividad diaria, este planteamiento suele ampliarse a otras frutas, por razones prácticas.

Para las pruebas cutáneas con alimentos frescos, se ha demostrado claramente la desnaturalización térmica de la estructura alergénica mediante el cocinado. Por tanto, el material utilizado para las pruebas cutáneas debería someterse a las mismas condiciones de cocinado (alimento crudo o cocinado) que en la comida responsable.

TÉCNICA

Las pruebas cutáneas requieren destreza a la hora de su realización, lectura e interpretación. Aunque son técnicamente fáciles de realizar, se recomienda que las lleve a cabo personal con experiencia para respetar estos tres requisitos.

Pruebas cutáneas recomendadas en la práctica clínica

La prueba de punción cutánea (prueba de punción) y las pruebas intradérmicas son las técnicas que suelen utilizarse para las pruebas cutáneas. En el método de punción cutánea, el antígeno se coloca en la piel y se introduce en la epidermis con diversos dispositivos. En el método intradérmico, el antígeno se inyecta en la dermis utilizando una jeringa hipodérmica y una aguja (figs. 5-2 y 5-3). Antes de realizar cualquier prueba cutánea, se deberían tomar varias precauciones (cuadro 5-1). Los errores frecuentes en las pruebas cutáneas se indican en los cuadros 5-2 y 5-3.

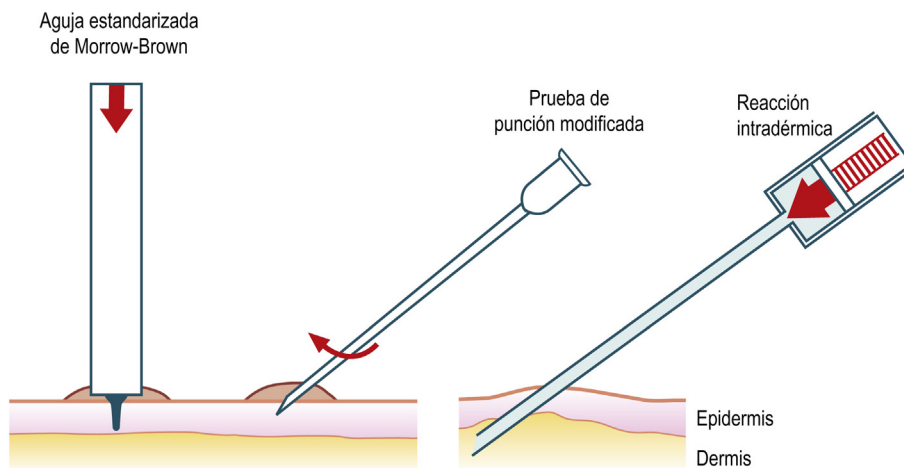


Figura 5-2 Métodos frecuentes de pruebas cutáneas.

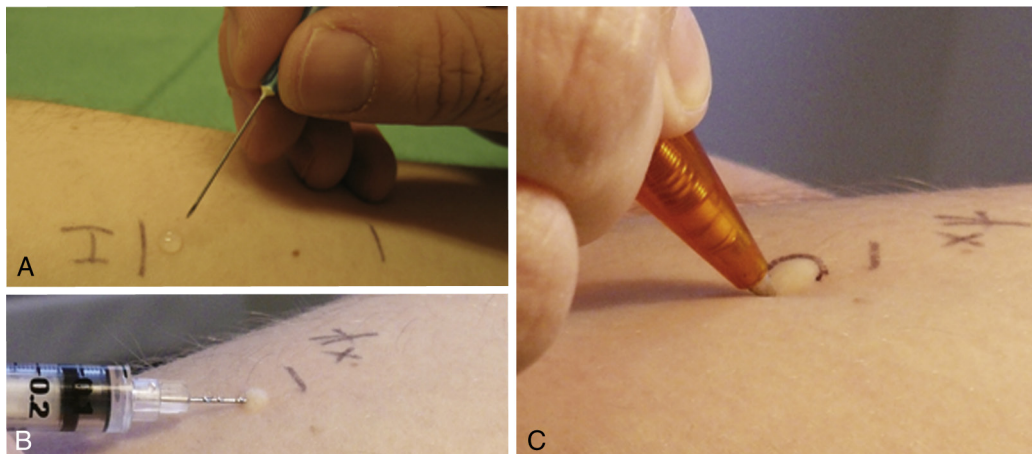


Figura 5-3 Métodos de pruebas cutáneas. A. Prueba de punción. B. Para la prueba intradérmica, se inyecta un volumen de alrededor de 0,02-0,05 ml de extracto alergénico por vía intracutánea para producir una pequeña vesícula superficial (2-4 mm de diámetro). C. El tamaño de las pruebas cutáneas puede marcarse con un rotulador para obtener un registro permanente.

Cuadro 5-1 Precauciones en las pruebas cutáneas

1. Nunca realizar pruebas cutáneas a menos que haya un médico a mano para tratar reacciones sistémicas.
2. Contar con equipo de emergencia fácilmente disponible, incluida epinefrina.
3. Tener cuidado con pacientes que presenten síntomas alérgicos activos.
4. Determinar la potencia y estabilidad de los extractos alérgicos usados.
5. Asegurarse de que las concentraciones para la prueba son apropiadas.
6. Incluir una solución de control positiva y negativa.
7. Realizar las pruebas en piel sana.
8. Evaluar al paciente por si tiene dermatografismo.
9. Determinar y registrar las medicaciones que tome el paciente y el momento de la última dosis.
10. Registrar las reacciones en el tiempo adecuado.

Cuadro 5-2 Errores frecuentes en las pruebas de punción cutánea

1. Las pruebas se realizan demasiado juntas (<1 cm) y las reacciones solapadas no se pueden distinguir visualmente.
2. La inducción de hemorragia puede causar resultados falsos positivos.
3. Una penetración insuficiente de la piel por el instrumento de punción puede causar resultados falsos negativos, lo que es más frecuente con dispositivos de plástico.
4. Las soluciones alérgicas pueden diseminarse durante la prueba o cuando la solución se limpia.

Cuadro 5-3 Errores frecuentes en las pruebas intradérmicas

1. Las localizaciones están demasiado cerca y se pueden observar resultados falsos positivos.
2. El volumen inyectado es demasiado grande (>0,1 ml).
3. Una concentración elevada de alérgeno puede causar resultados falsos positivos.
4. La inyección de aire causa una reacción de «salpicadura».
5. La inyección subcutánea provoca una prueba falsa negativa (es decir, no se forma vesícula).
6. Una hemorragia intracutánea se interpreta como un resultado positivo de la prueba.
7. La realización de demasiadas pruebas a la vez puede inducir reacciones sistémicas.

Cantidad de alérgeno que penetra en la piel

Se ha demostrado que, incluso cuando la prueba de punción cutánea la realiza un técnico experimentado con técnicas estandarizadas, presenta unos límites considerables de reproducibilidad, al menos en lo que respecta al tamaño del volumen de inóculo. La variabilidad del inóculo depende (de forma estadísticamente significativa) de las características individuales del paciente y, por tanto, puede reducirse solo dentro de ciertos límites mediante la estandarización y el perfeccionamiento de la técnica. El volumen promedio del inóculo en la prueba de punción es de 0,016 µl, con una dispersión considerable de los valores alrededor de la media. Respecto a la prueba intradérmica, se inyecta un volumen de alrededor de 0,02-0,05 ml en la dermis. La concentración del extracto de alérgeno necesaria para provocar una reacción positiva con las pruebas intradérmicas es 1.000-30.000 veces menor que la necesaria para una prueba de punción cutánea positiva.

Pruebas de punción e intradérmica

Debido a ciertos aspectos de seguridad y para garantizar el aumento progresivo en la exposición al alérgeno, las pruebas intradérmicas siempre deberían precederse de pruebas de punción cutánea. Sin embargo, estas últimas no siempre se siguen de pruebas intradérmicas. En la [tabla 5-1](#) se presenta una comparación entre las pruebas de punción cutánea e intradérmica. La dosis inicial de las soluciones en pacientes con un resultado negativo previo en las pruebas de punción cutánea deberían oscilar entre una dilución de 100 y 1.000 veces del extracto concentrado usado para las pruebas de punción.

Reactividad cutánea

Debido a la variabilidad de la reactividad cutánea, es necesario incluir controles negativos y positivos en todas las evaluaciones con pruebas cutáneas. Las soluciones para el control negativo son los diluyentes utilizados para conservar los extractos alérgicos. Todos los controles negativos deberían ser *totalmente* negativos. Los escasos pacientes con dermatografismo desarrollan reacciones de habón y eritema al control negativo. El control negativo también detecta la reactividad traumática inducida por el dispositivo de la prueba cutánea (el habón puede alcanzar un diámetro de 3 mm con algunos dispositivos) o por la técnica del evaluador⁵.

TABLA 5-1 Ventajas relativas de las pruebas de punción cutánea e intradérmica

Ventajas	Prueba de punción cutánea	Prueba intradérmica
Sencillez	+++	++
Velocidad	++++	++
Interpretación de reacciones positivas y negativas	++++	++
Molestias	+	+++
Reacciones falsas positivas	Raras	Posibles
Reacciones falsas negativas	Posibles	Raras
Reproducibilidad	+++	++++
Sensibilidad	+++	++++
Especificidad	++++	+++
Detección de anticuerpos IgE	Sí	Sí
Seguridad	++++	++
Pruebas en lactantes	Sí	Difíciles

+, leve; ++, moderado; +++, alto; +++++, muy alto.

Aunque cualquier reacción en una localización de una prueba con un control negativo dificulta más la interpretación de las localizaciones alergénicas, estas respuestas son esenciales para la evaluación precisa de la presencia o ausencia de una verdadera sensibilización alérgica².

Las soluciones del control positivo (histamina o secretagogos de los mastocitos, como el fosfato de codeína) se utilizan para detectar la supresión por fármacos o enfermedades y para detectar a los pacientes excepcionales que presentan una reactividad escasa a la histamina. El tamaño medio del habón para las soluciones de control positivo es de 5-8 mm.

Positividad de las pruebas cutáneas

La evaluación del habón o del eritema se usa para valorar la positividad de las pruebas cutáneas. En condiciones óptimas, el control positivo debería mostrar un diámetro del habón ≥ 3 mm⁶. Las reacciones a las pruebas de punción se consideran positivas y posiblemente indicativas de alergia clínica si el diámetro del habón es >3 mm (es decir, área del habón de 7 mm²) y el diámetro del eritema es >10 mm. Otro criterio es la proporción del habón inducido por el alérgeno en comparación con el control positivo. Cualquier grado de respuesta positiva (es decir, habones pequeños de 1-2 mm con eritema y prurito) con controles positivos y negativos apropiados, indica la presencia de sensibilización alérgica a un alérgeno particular. Aunque las reacciones positivas pequeñas son significativas en términos inmunológicos, no indican necesariamente la presencia de una alergia con relevancia clínica. Es esencial correlacionar los resultados de la prueba cutánea con la historia clínica para interpretar la relevancia clínica del procedimiento de prueba.

Sensibilización alérgica

Una respuesta positiva de la prueba cutánea confirma la presencia de sensibilización alérgica, pero no de enfermedad alérgica. La sensibilización alérgica sin enfermedad alérgica correlativa es un hallazgo frecuente, que se observa en el 8-30% de la población cuando se usa un panel estándar local de aeroalérgenos. Sin embargo, los resultados positivos de las pruebas cutáneas en personas asintomáticas pueden presagiar el inicio posterior de síntomas alérgicos. En varios estudios prospectivos, se ha demostrado que el 30-60% de los pacientes sensibilizados desarrollan posteriormente síntomas alérgicos que pueden atribuirse a la exposición a los alérgenos que previamente produjeron un resultado positivo en las pruebas cutáneas⁷.

En el caso de los alérgenos inhalados, la prueba de punción cutánea es el método más barato y más eficaz para diagnosticar las alergias respiratorias. Las pruebas de punción proporcionan una información inmediata sobre la sensibilidad a los alérgenos individuales, por lo que deberían ser el método principal para la evaluación de las enfermedades alérgicas respiratorias por parte de los clínicos. Los resultados positivos de las pruebas cutáneas con una historia clínica sugestiva de sensibilidad clínica apuntan con fuerza al alérgeno como factor que contribuye al proceso

patológico. Por el contrario, un resultado negativo en la prueba cutánea con una historia clínica negativa sugiere un trastorno no alérgico. La interpretación de las pruebas cutáneas que no se correlacionan con la historia clínica es difícil. En tal caso, la determinación de la IgE específica de alérgeno y las pruebas de provocación son útiles.

Interferencia de los fármacos con las pruebas cutáneas

Algunos fármacos pueden interferir con la realización de las pruebas cutáneas y pueden modular el habón o el eritema, lo que complica la interpretación de estas pruebas. Otros fármacos utilizados en pacientes alérgicos o asmáticos no modifican la sensibilidad cutánea y se puede continuar su administración. En la [tabla 5-2](#) se muestran los efectos inhibidores de fármacos terapéuticos

TABLA 5-2 Efecto inhibitor de los fármacos sobre las pruebas cutáneas mediadas por IgE			
Fármacos	Grado	Supresión	
		Duración (días)	Relevancia clínica*
Antihistamínicos H ₁			
Azelastina	++++	3-10	Sí
Bilastina	++++	3-10	Sí
Cetirizina	++++	3-10	Sí
Clorfeniramina	++	1-3	Sí
Clemastina	+++	1-10	Sí
Ciproheptadina	0 a +	1-8	Sí
Desloratadina	++++	3-10	Sí
Difenhidramina	0 a +	1-3	Sí
Doxepina	++	3-11	Sí
Ebastina	++++	3-10	Sí
Hidroxizina	+++	1-10	Sí
Ketotifeno	++++	>5	Sí
Levocabastina	Posible		Sí
Levocetirizina	++++	3-10	Sí
Loratadina	++++	3-10	Sí
Mequitazina	++++	3-10	Sí
Mizolastina	++++	3-10	Sí
Prometazina	++	1-3	Sí
Tripelenamina	0 a +	1-3	Sí
Antihistamínicos H ₂			
Cimetidina	0 a +		No
Ranitidina	+		No
Imipraminas	++++	>10	Sí
Fenotiazinas	++		Sí
Corticoides			
Sistémicos, corto plazo	0		
Sistémicos, largo plazo	Posible		Sí
Inhalados	0		
Tópicos cutáneos	0 a ++		Sí
Teofilina	0 a +		No
Cromoglicato			
β ₂ -agonistas			
Inhalados	0 a +		No
Oral, inyección	0 a ++		No
Formoterol	Desconocido		
Salmeterol	Desconocido		
Dopamina	+		
Clonidina	++		
Montelukast	0		
Inmunoterapia con alérgenos	0 a ++		No

+, leve; ++, moderado; +++, alto; +++++, muy alto.

*Relevancia clínica para las pruebas cutáneas

sobre las pruebas cutáneas y el plazo de supresión de esos tratamientos antes de realizar las pruebas cutáneas. Sin embargo, no es razonable plantear la supresión de un tratamiento antidepresivo en los trastornos psiquiátricos sin consultar con el médico que lo prescribió. En tal caso, la determinación de IgEe podría ser la primera herramienta diagnóstica, puesto que no se ve influida por el tratamiento activo.

Antihistamínicos

Los antihistamínicos H_1 inhiben la respuesta de habón y eritema a la histamina, los alérgenos y los secretagogos de los mastocitos. La duración del efecto inhibitor se relaciona con la farmacocinética del fármaco y de sus metabolitos activos. Los antihistamínicos H_1 de primera generación reducen la reactividad cutánea durante un máximo de 24 horas o un poco más (durante >5 días para el ketotifeno). Los antihistamínicos H_1 de segunda generación azelastina, bilastina, cetirizina, desloratadina, ebastina, fexofenadina, levocetirizina, loratadina, mizolastina y rupatadina pueden suprimir las respuestas cutáneas durante 3-7 días. Algunos antihistamínicos H_1 , como la cetirizina, inhiben las pruebas cutáneas más que otros, lo que se correlaciona con el alivio de los síntomas de rinitis alérgica. Para otros antihistamínicos, como la loratadina, la atenuación de la reactividad de la prueba cutánea al alérgeno o a la histamina no es necesariamente predictiva de la eficacia clínica de estos fármacos en el tratamiento de la rinitis alérgica estacional.

Los antihistamínicos H_1 tópicos, como la levocabastina o la azelastina, pueden suprimir las pruebas cutáneas, sobre todo si se utilizan múltiples dosis. Estos fármacos deberían interrumpirse al menos 48 horas antes de las pruebas cutáneas.

Los antihistamínicos H_2 usados de forma aislada tienen un efecto inhibitor limitado sobre las pruebas cutáneas. Es probable que la interrupción de los antagonistas H_2 el día de la prueba sea suficiente para evitar una supresión significativa de las pruebas cutáneas.

Imipraminas, fenotiazinas y tranquilizantes

Los antidepresivos tricíclicos ejercen una reducción potente y sostenida de las respuestas cutáneas a la histamina. Este efecto puede durar varias semanas. Los tranquilizantes y agentes antieméticos de la clase de las fenotiazinas tienen actividad antihistamínica H_1 y pueden anular las respuestas a las pruebas cutáneas. El hidrocloreuro de doxepina tópico anula la reactividad cutánea tras 1-3 días de tratamiento y hasta durante 11 días después de su interrupción.

Corticoides

La administración a corto plazo (<1 semana) de corticoides a dosis terapéuticas en pacientes asmáticos no modifica la reactividad cutánea a la histamina ni a los alérgenos. El tratamiento corticoideo a largo plazo no altera la reactividad vascular inducida por la histamina en la piel, pero afecta a las respuestas de los mastocitos cutáneos y modifica la estructura cutánea, lo que dificulta la interpretación de las pruebas cutáneas inmediatas en algunos casos. Sin embargo, se ha demostrado que las pruebas cutáneas inducidas por alérgenos pueden realizarse con precisión en pacientes asmáticos que reciben tratamiento corticoideo oral a largo plazo. Los efectos de los corticoides inhalados no se han evaluado directamente, pero dado que las dosis terapéuticas producen menos efectos sistémicos que los esteroides orales, su potencial de interferencia es previsiblemente insignificante. En cambio, la aplicación de corticoides dérmicos tópicos durante 1 semana reduce la reacción inmediata y de fase tardía inducida por el alérgeno.

Otros inmunomoduladores

Se dispone de pocos datos sobre el efecto de otros agentes inmunomoduladores, incluidos los agentes biológicos, sobre las pruebas cutáneas. Durante el tratamiento con omalizumab en pacientes alérgicos asmáticos, el tamaño de las respuestas cutáneas de fase precoz y de fase tardía inducidas por el alérgeno disminuye.

Otros fármacos

La teofilina reduce ligeramente las respuestas en las pruebas cutáneas, pero no es necesario interrumpir su administración antes de las pruebas cutáneas.

Los β_2 -agonistas inhalados de corta acción en dosis aprobadas para el tratamiento del asma no suelen inhibir las pruebas cutáneas inducidas por alérgenos. La terbutalina oral puede disminuir el habón inducido por alérgeno, pero este efecto inhibitorio tiene poca relevancia en la práctica

clínica. Para los β_2 -agonistas inhalados, como el formoterol y el salmeterol, no se dispone de resultados definitivos. Por el contrario, los agentes β -bloqueantes, como el propranolol, pueden aumentar significativamente la reactividad cutánea a la histamina.

El cromoglicato y el nedocromilo inhalados no modifican la respuesta de habón cutánea a las pruebas cutáneas con alérgenos o agentes desgranulantes, como tampoco lo hace la aplicación cutánea de cromoglicato sódico. La dopamina y la clonidina pueden disminuir la reactividad de la prueba cutánea, mientras que este efecto no se ha observado con el nifedipino ni el montelukast. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina aumentan moderadamente la reactividad cutánea al alérgeno, a la histamina, a la codeína y a la bradicinina. El pimecrolímús tópico no parece modificar la reactividad cutánea.

EL PACIENTE

Pruebas cutáneas de lectura inmediata

Con independencia del método que se utilice, la prueba cutánea inmediata induce una respuesta de habón y eritema que alcanza un máximo en 8-10 min para la histamina, en 10-15 min para los secretagogos de los mastocitos y en 15-20 min para los alérgenos. De forma global, tarda 15-20 min para las pruebas de punción cutánea y las pruebas intradérmicas, respectivamente. Las pruebas cutáneas se leen en el punto máximo de su reacción y de forma estandarizada^{5,8}. Cuando las reacciones están maduras, el tamaño de cada reacción se mide con una regla milimetrada. Para obtener un registro permanente, el tamaño de la reacción se marca con un rotulador, se transfiere a cinta adhesiva y se guarda aplicándola sobre un papel.

Reacción de fase tardía

La reacción inmediata que produce un habón y eritema se sigue de forma irregular de una RFT que comienza 1-2 horas después, con una intensidad máxima a las 6-12 horas y resolución en unas 24-48 horas. La RFT se manifiesta por una reacción inflamatoria eritematosa. Las reacciones de fase tardía no suelen registrarse: no solo sus mecanismos están insuficientemente caracterizados, sino que su relevancia clínica exacta se desconoce. La histamina supone solo una porción limitada de la RFT. Los linfocitos, predominantemente los T CD4⁺, intervienen en la generación y regulación de la RFT mediante la producción y liberación de citocinas. Estos hallazgos contrastan con la hipersensibilidad retardada, en la que los linfocitos T CD8⁺ participan de forma significativa en el eritema infiltrado que caracteriza una prueba positiva. Hay que destacar que el mismo patrón celular puede observarse después de una respuesta inmediata de habón y eritema que no provoca una RFT macroscópica.

Riesgos de las pruebas cutáneas

Se han evaluado dos riesgos iatrogénicos: infeccioso y alérgico. Las pruebas cutáneas con fármacos necrosantes (p. ej., vinorelbina) no se realizan.

Podría alegarse que los viales multiuso de extractos comercializados pueden suscitar problemas en términos de riesgo infeccioso. Hasta el momento, no se ha descrito ningún caso de infección nosocomial secundaria a procedimientos de pruebas de punción cutáneas. Sin embargo, aunque no se ha observado ningún caso de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina ni de enterococos resistentes a vancomicina en las muestras de campo, las infecciones nosocomiales pueden ser un problema si las pruebas cutáneas se realizan en personas portadoras del patógeno. Las bacterias cutáneas, como *Staphylococcus epidermidis*, pueden sobrevivir en extractos alérgicos hasta 21 días. Las medidas de prevención simples durante las punciones y el almacenamiento de los viales se aplican en todas las prácticas.

El riesgo de provocar una reacción generalizada durante la realización de pruebas cutáneas es mayor con las pruebas intradérmicas y los fármacos que con las pruebas de punción cutánea y los alérgenos inhalados o alimentarios. Se debe señalar que las reacciones generalizadas no significan necesariamente que estas sean reacciones alérgicas, porque las reacciones vasovagales son una explicación frecuente.

La prueba de punción cutánea parece ser segura. Se han descrito reacciones sistémicas después de las pruebas con alérgenos inhalados, aunque de forma anecdótica. La tasa global de reacciones generalizadas es <0,5% en una gran serie (incluidos miles de pacientes pediátricos y adultos sometidos a pruebas de punción cutánea para alérgenos inhalados y alimentarios)⁹. Se

han sugerido los posibles factores de riesgo de reacciones adversas durante las pruebas cutáneas: corta edad y eczema activo para las reacciones alérgicas generalizadas; sexo femenino y pruebas de punción cutánea múltiples realizadas en un mismo paciente para las reacciones vasovagales. No se han descrito fallecimientos.

Por otra parte, las pruebas intradérmicas conllevan un aumento de la carga antigénica a la que está expuesta el cuerpo a través de la piel y, por tanto, pueden causar reacciones locales amplias adversas (inmediatas y tardías) y sistémicas, con una incidencia del 0,02-1,4% de los pacientes sometidos a las pruebas. Se han descrito algunos fallecimientos¹⁰. Por tanto, se deberían adoptar varias medidas de precaución cuanto se utilice esta técnica.

- Las pruebas intradérmicas puede realizarlas una enfermera o un técnico, pero siempre debería haber un médico cerca.
- La realización de pruebas de punción antes de las pruebas intradérmicas y el uso de diluciones seriadas de 10 veces de la concentración de prueba habitual, sobre todo en pacientes con antecedentes de anafilaxia, son formas útiles de minimizar las reacciones adversas locales y sistémicas.
- Se recomienda un período de espera de 20 min en la consulta del médico antes de que se marche el paciente. Este período puede ampliarse en los pacientes de alto riesgo (p. ej., pacientes tratados con agentes β -bloqueantes, que pueden aumentar el riesgo de reacciones sistémicas mortales).

Si se produce una reacción anafiláctica generalizada, se debería aplicar un torniquete de goma proximal al sitio de la prueba en el brazo y debería administrarse una solución 1:1.000 de epinefrina (adrenalina) acuosa por vía intramuscular, preferiblemente en la cara lateral del muslo (vasto lateral).

Pruebas cutáneas en lactantes

Los habones de las pruebas cutáneas aumentan de tamaño de la lactancia a la edad adulta, tras lo que disminuyen a partir de los 50 años. Cuando se usa la prueba de punción cutánea, se ha observado que se puede detectar un habón significativo a partir de los 3 meses en la mayoría de los lactantes evaluados con histamina, codeína fosfato o extractos alérgicos. Los lactantes reaccionan predominantemente con una amplia zona eritematosa y un pequeño habón. Por tanto, es posible realizar pruebas cutáneas para diagnosticar trastornos alérgicos en la lactancia, pero el tamaño del habón suele ser reducido, y los criterios de positividad siempre deberían comparar el tamaño del habón inducido por el alérgeno con el causado por las soluciones de control positivas.

Las pruebas intradérmicas pueden ser dolorosas, lo que puede limitar su uso en los niños muy pequeños. La molestia puede reducirse mediante el uso de una crema anestésica tópica, como la mezcla eutéctica de anestésicos locales (crema EMLA), que reduce la respuesta de eritema, pero no la de habón.

Pruebas cutáneas periódicas

En la práctica, se recomienda la repetición rutinaria de las pruebas cutáneas y de la determinación de IgEe para la inmunoterapia a la alergia a venenos, como parámetro indirecto de tolerancia adquirida.

En otras circunstancias, no se recomienda. Sin embargo, las pruebas cutáneas pueden repetirse por varios motivos^{5,6}, como la edad del paciente (es decir, los niños alérgicos son propensos a adquirir nuevas sensibilizaciones a lo largo del tiempo, comenzando con alimentos y alérgenos de interior, y siguiendo por pólenes y mohos de exterior); la exposición del paciente a nuevos alérgenos (p. ej., adquisición de una nueva mascota, relocalización geográfica, nuevo trabajo); o un aumento y cambio de los síntomas (lo que suscita la sospecha de nuevas sensibilizaciones adquiridas).

Tratamiento con antihistamínicos

Si así lo decide el alergólogo, las pruebas cutáneas pueden realizarse bajo tratamiento antihistamínico (p. ej., en pacientes con tratamiento antidepressivo que tenga propiedades antihistamínicas, si el análisis de riesgo/beneficio es favorable a continuar el tratamiento). Sin embargo, en tales circunstancias solo se deben tener en cuenta los resultados positivos, y todos los resultados negativos deben considerarse potencialmente falsos negativos. La evaluación alérgica puede complementarse en estos casos con pruebas in vitro de IgE específicas de alérgeno. Por lo general, las pruebas cutáneas son más sensibles que estas últimas, pero cuando se usan extractos estandarizados,

el porcentaje de concordancia entre las pruebas in vitro de IgE específicas de alérgeno y las pruebas de punción cutánea es del 85-95%, dependiendo de los alérgenos que se están evaluando. Además, se puede plantear la realización de otras pruebas in vitro (p. ej., exposiciones bronquial, nasal u oral), en un contexto médico adecuado. Para una buena práctica clínica, los antihistamínicos H₁ deberían interrumpirse 1 semana antes de realizar las pruebas cutáneas de lectura inmediata.

Alérgenos evaluados

El número de pruebas cutáneas varía según la edad del paciente (es decir, se necesitan menos pruebas de punción cutánea en lactantes para alérgenos alimentarios, ácaros del polvo doméstico, mohos de interior y caspa de animales en comparación con los pólenes; la aceptabilidad de la prueba en los niños preescolares es esencial, y el número de pruebas cutáneas debería minimizarse en función de la evidencia disponible^{5,6}), la localización del paciente, y los antecedentes de enfermedad alérgica (p. ej., síntomas persistentes frente a intermitentes, factores causales claros).

El panel de alérgenos evaluados suele depender de la exposición alérgica del área, pero debería recordarse que los pacientes alérgicos pueden viajar de unos países a otros, y esta realidad demográfica influye en los patrones de sensibilizaciones que se observan en un área determinada. En un gran estudio europeo multicéntrico en el que participaron más de 3.000 personas, las tasas de sensibilización eran comparables para los alérgenos inhalados más frecuentes en toda Europa, pero dependiendo del país, 2-9 alérgenos de 18 eran suficientes para detectar al 95% de las personas sensibilizadas, mientras que se requerían 4-13 alérgenos para identificar al 100% de las personas sensibilizadas. Se han realizado estudios similares en Estados Unidos. Cuando se evalúan ciertos alérgenos, como el polen de gramíneas, debería tenerse en cuenta que la mezcla de polen de gramíneas seleccionada debería abarcar la mayoría de las gramíneas dominantes a nivel regional, porque no existe reactividad cruzada entre especies.

La detección de IgEe mediante pruebas cualitativas frente a mezclas de alérgenos respiratorios o alimentarios comunes está disponible comercialmente y podría ser una alternativa cuando las pruebas cutáneas no puedan realizarse con facilidad. Sin embargo, su sensibilidad suele ser menor que la de las pruebas cutáneas, y un resultado falso negativo no permite descartar una sensibilización alérgica.

Cuando se utiliza el DC, el número de pruebas necesarias para permitir un diagnóstico correcto se incrementa significativamente, lo que aumenta el coste, ya que debe incluir más de un componente para permitir la identificación del perfil alergológico exhaustivo para las fuentes de alérgenos de interés. La técnica de micromatriz para el DC permite el análisis de anticuerpos IgEe en un formato múltiple y hace posible la cuantificación simultánea de más de 100 anticuerpos IgEe. Las sensibilizaciones a componentes alérgicos respiratorios y alimentarios pueden estudiarse en paralelo y se pueden identificar sensibilizaciones cruzadas con o sin impacto clínico. Sin embargo, la aplicación e interpretación correctas del DC múltiple requiere experiencia, puesto que parte de la información que proporciona puede ser irrelevante. Por ejemplo, se ha demostrado en repetidas ocasiones que ciertas estructuras ubicuas, como los determinantes carbohidratos con reactividad cutánea (CCD) presentes en las glucoproteínas vegetales, en el veneno de *Hymenoptera*, en los homólogos del alérgeno mayor Bet v 1 del polen de abedul, en las profilinas y en las proteínas de transferencia de lípidos inespecíficas pueden causar un número significativo de resultados positivos en las pruebas de IgEe sin relevancia clínica¹.

Áreas de pruebas cutáneas

Las pruebas cutáneas pueden realizarse en la espalda o en el antebrazo (o en ambas localizaciones al mismo tiempo).

La espalda en su conjunto es más reactiva que el antebrazo, y este efecto diferencial es más pronunciado para los extractos alérgicos que para las soluciones de histamina. En estas dos áreas, se han demostrado diferencias de reactividad: 1) las zonas media y superior de la espalda son más reactivas que la zona inferior, y 2) la fosa antecubital es la porción más reactiva del brazo, mientras que la muñeca es la menos reactiva (por tanto, las pruebas no deberían realizarse en áreas situadas a menos de 5 cm de la muñeca y a menos de 3 cm de la fosa antecubital). Aparte del aspecto práctico, la realización de pruebas cutáneas en el antebrazo añade un valor educativo a la prueba, porque el paciente puede observar los resultados por sí mismo. Se pueden utilizar ambos antebrazos. Con independencia del área escogida, se debería respetar una distancia de seguridad de al menos 2 cm entre las pruebas, para evitar la contaminación cruzada.

Perfil alérgico

Gracias al incremento de los conocimientos en alergología, sobre todo por la aportación de los alérgenos recombinantes, los alergólogos tienen actualmente la posibilidad de establecer un perfil alérgico, que llega hasta el nivel molecular. La realización de las pruebas cutáneas para los alérgenos inhalados permite al alergólogo buscar la sensibilización atópica, como prueba de cribado que después se puede completar con evaluaciones *in vitro* de IgE específicas. Se ha descrito la existencia de sensibilizaciones cruzadas entre pólenes y frutas/verduras, y se sabe que tienen un impacto clínico importante. Las alergias alimentarias no tienen la misma relevancia clínica, según el área geográfica donde se diagnostiquen (p. ej., la alergia a la manzana suele ser menos grave cuando la sensibilización a dicha fruta se produce por sensibilización al polen de abedul, como suele suceder en el norte de Europa, en comparación con el sur de Europa, donde la sensibilización primaria responsable de alergia a la manzana se produce a una proteína distinta de esta fruta, que puede provocar reacciones potencialmente mortales).

La determinación de los perfiles de sensibilización a alérgenos es una indicación principal de DC en la alergia alimentaria¹. Tanto si deriva de animales (p. ej., alergia a la leche, huevo o pescado) como de vegetales (por sensibilización primaria o secundaria al propio alimento), las alergias alimentarias se han beneficiado en gran medida de la aportación de los datos obtenidos mediante DC. En algunas alergias (p. ej., cacahuete, avellana), el DC puede diferenciar entre una auténtica alergia y una simple sensibilización, lo que permite una evaluación individual del riesgo de gravedad, que influirá en las medidas dietéticas. Algunas alergias secundarias a alimentos de origen vegetal están bien caracterizadas actualmente: el síndrome de alergia oral, o «síndrome de abedul-fruta-verdura», debido a la sensibilización primaria al alérgeno mayor del polen de abedul Bet v 1 y su amplia reactividad cruzada con sus homólogos lábiles en las frutas, verduras y nueces; o el síndrome de látex-fruta-verdura, debido a la sensibilización cruzada entre los componentes alérgicos presentes en el caucho natural y epítomos similares presentes en frutas como el kiwi y el plátano¹.

Seguimiento de la reacción alérgica sistémica

Después de una reacción alérgica sistémica, se ha descrito un período refractario de hasta 6 semanas. Esta anergia (o hipoergia) cutánea se atribuye a una depleción de mediadores tras una intensa desgranulación de los mastocitos. Se describió por primera vez en reacciones alérgicas sistémicas inducidas por el aguijón de *Hymenoptera* y, en ausencia de más estudios, se ha aplicado a la exploración de otras reacciones mediadas supuestamente por IgE. Por tanto, después de una reacción sistémica, se debería realizar una evaluación precoz, pero solo deberían tenerse en cuenta los resultados positivos de las pruebas cutáneas. Si en una evaluación precoz se obtienen unos resultados negativos, es obligatorio repetir las pruebas a las 4-6 semanas. Por el contrario, para algunos alérgenos (p. ej., fármacos), la reactividad de las pruebas cutáneas puede disminuir con el tiempo y esperar un período excesivo (meses o años) para realizar las pruebas cutáneas después de un episodio alérgico se considera una fuente potencial de resultados falsos negativos. La sensibilización, evaluada por pruebas cutáneas (y por pruebas de IgE *in vitro*), puede desaparecer después de interrumpir la exposición, pero se dispone de pocos datos sobre si la pérdida de sensibilización cutánea sirve como garantía de tolerancia sistémica después de la exposición al alérgeno.

Seguimiento de la inmunoterapia

Es obligatorio demostrar la sensibilización al alérgeno antes de comenzar la inmunoterapia con dicho alérgeno. Se ha observado una reacción de habón y eritema disminuida en pacientes que reciben inmunoterapia con alérgeno (contra alérgenos inhalados o alimentarios), así como en pacientes que presentan una desensibilización espontánea (p. ej., apicultores). Sin embargo, a excepción de la inmunoterapia frente al veneno de *Hymenoptera*, las pruebas cutáneas no se recomiendan en el seguimiento de la inmunoterapia. No se pueden utilizar para evaluar la eficacia de la inmunoterapia en la práctica, ni deberían emplearse para decidir si se interrumpe la inmunoterapia.

Diagnóstico por componentes

Las pruebas cutáneas simplemente muestran la sensibilización a las fuentes de alérgeno evaluadas, que son extractos brutos de alérgeno con una mezcla de componentes tanto alergénicos como no alergénicos. En pacientes polisensibilizados a pólenes, sobre todo a pólenes con estaciones

de polinización solapadas, el DC permite la identificación del perfil de sensibilización¹ (es decir, frente a alérgenos mayores o menores), lo que permite seleccionar a los pacientes con sensibilización frente a los alérgenos mayores como candidatos que obtendrían el máximo beneficio de la inmunoterapia con alérgenos^{12,13}. A partir de estos estudios, se ha observado que el DC modifica la prescripción inicial de dicha inmunoterapia hasta en el 50% de los pacientes, tanto niños como adultos.

Fiabilidad de las pruebas cutáneas

Los resultados falsos positivos y falsos negativos de las pruebas cutáneas pueden reflejar una técnica o un material inadecuado. Los resultados falsos positivos pueden deberse a impurezas, contaminantes y presencia de secretagogos inespecíficos de los mastocitos en el extracto, así como a dermatografismo y a una potenciación inespecífica de una reacción intensa cercana. Los resultados falsos negativos de las pruebas cutáneas pueden deberse a extractos de escasa potencia inicial o a la pérdida de potencia subsiguiente, a fármacos que modulan la reacción alérgica, a enfermedades que atenúan la respuesta cutánea, a una disminución de la reactividad cutánea en los lactantes y ancianos, a una técnica inadecuada (p. ej., punción ausente o débil), a la exposición a radiación ultravioleta, a un intervalo demasiado corto o demasiado largo desde la reacción, a alergia delimitada a un órgano, a un mecanismo no mediado por IgE, así como a infecciones, como las causadas por helmintos. El uso de soluciones de control positivas y negativas (o incluso el empleo de sujetos control) puede ayudar a aclarar algunos de los resultados falsos negativos o falsos positivos, porque las reacciones están disminuidas o abolidas en pacientes con una piel débilmente reactiva, pero están aumentadas en pacientes con dermatografismo o en los casos en los que se usan extractos irritantes.

Las sociedades científicas de todo el mundo coinciden en que, cuando las pruebas de punción se realizan correctamente, son el método de cribado más cómodo y más barato para detectar reacciones alérgicas respiratorias y alimentarias en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, hasta que la eficacia diagnóstica de las pruebas de punción esté totalmente establecida con alérgenos y métodos estandarizados, las pruebas de punción negativas pueden confirmarse con técnicas intradérmicas más sensibles, sobre todo para fármacos y venenos de picadura de insectos. Incluso cuando se han eliminado los resultados falsos positivos y falsos negativos, la interpretación adecuada de los resultados de la prueba requiere un conocimiento exhaustivo de la historia y de los signos físicos, porque una prueba cutánea positiva por sí sola no confirma una sensibilidad clínica definitiva a un alérgeno.

DERIVACIÓN

Las alergias en general, y las alergias respiratorias en particular, suponen un reto creciente para los médicos de atención primaria, porque la mayoría de pacientes consultan con estos profesionales cuando presentan síntomas alérgicos. Los médicos generales desempeñan un papel fundamental en el tratamiento de las enfermedades alérgicas, pues realizan el diagnóstico, comienzan el tratamiento, proporcionan información relevante y monitorizan a la mayoría de los pacientes. Una historia alergológica estructurada parece ser insuficiente cuando se evalúa a pacientes con asma y rinitis en la práctica general. Se ha demostrado que la realización de pruebas cutáneas puede mejorar el valor predictivo positivo de la historia clínica aislada, con hasta un 25% en el caso de las alergias respiratorias. Para otras alergias (veneno de *Hymenoptera*, alergias alimentarias y farmacológicas, anafilaxia), la única solución es la derivación a los alergólogos. De hecho, la evitación estricta sin comprender la situación puede ser perjudicial para el paciente.

CONCLUSIONES

Cuando las pruebas cutáneas se realizan correctamente, son la principal herramienta para el diagnóstico de las enfermedades mediadas por IgE y tienen una importancia especial en campos como la estandarización de alérgenos, la farmacología y la epidemiología. Aunque es relativamente fácil realizar las pruebas, su interpretación precisa requiere investigadores y especialistas clínicos con experiencia en los aspectos técnicos y los matices de los procedimientos de las pruebas, así como en la interpretación de los hallazgos observados en el contexto de los hallazgos de la historia clínica y de la exploración física. Un reto principal de los profesionales

que trabajan en el campo de la alergia es concienciar sobre la utilidad de las pruebas cutáneas, en especial a los médicos de atención primaria. La realización de las pruebas permite al clínico confirmar o descartar la sensibilización y la atopía, lo que tiene implicaciones pronósticas importantes para el desarrollo de enfermedades concurrentes, como el asma. Las tecnologías disponibles actualmente para la detección y cuantificación de la IgE sérica (y, en particular, el DC) han perfeccionado y aumentado la precisión del diagnóstico alergológico, lo que permite la identificación de perfiles de sensibilización individuales que no pueden lograrse mediante las pruebas cutáneas. Después de haber establecido la existencia de sensibilización alérgica y de enfermedades relevantes, se puede llevar a cabo de forma segura y apropiada una educación adecuada sobre la evitación de los alérgenos y una prescripción del tratamiento médico correcto (incluida la inmunoterapia con alérgenos).

BIBLIOGRAFÍA

1. *Van Gasse AL, Mangodt EA, Faber M, et al. Molecular allergy diagnosis: Status anno 2015. *Clin Chim Acta* 2015;444C:54-61.
2. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998;351:1225-32.
3. Melioli G, Marcomini L, Agazzi A, et al. The IgE repertoire in children and adolescents resolved at component level: a cross-sectional study. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23(5):433-40.
4. *Westman M, Lupinek C, Bousquet J, et al. Mechanisms for the Development of Allergies (MeDALL) consortium. Early childhood IgE reactivity to pathogenesis-related class 10 proteins predicts allergic rhinitis in adolescence. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(5):1199-206.
5. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, et al. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:S1-148.
6. *Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy* 2012;67:18-24.
7. Bodtger U, Poulsen LK, Malling HJ. Asymptomatic skin sensitization to birch predicts later development of birch pollen allergy in adults: a 3-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:149-54.
8. The European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Position paper: Allergen standardization and skin tests. *Allergy* 1993;48:48-82.
9. Liccardi G, D'Amato G, Canonica GW, et al. Systemic reactions from skin testing: literature review. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:75-8.
10. *Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, et al. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:660-77.
11. Bousquet PJ, Burbach G, Heinzerling LM, et al. GA2LEN skin test study III: minimum battery of test inhalent allergens needed in epidemiological studies in patients. *Allergy* 2009;64:1656-62.
12. *Sastre J, Landivar ME, Ruiz-García M, et al. How molecular diagnosis can change allergen-specific immunotherapy prescription in a complex pollen area. *Allergy* 2012;67:709-11.
13. *Moreno C, Justicia JL, Quirarte J, et al. Olive, grass or both? Molecular diagnosis for the allergen immunotherapy selection in polysensitized pollinic patients. *Allergy* 2014;69:1357-63.

La bibliografía clave está precedida de un asterisco.

Inmunoterapia específica de alérgeno

Anthony J. Frew y Helen E. Smith

ESQUEMA DEL CAPÍTULO

<p>INTRODUCCIÓN</p> <p>PERSPECTIVA HISTÓRICA</p> <p>INDICACIONES PARA INMUNOTERAPIA ALERGÉNICA ESPECÍFICA</p> <p>EFICACIA CLÍNICA CON ALÉRGENOS ESPECÍFICOS</p> <p>Pólenes de gramíneas, árboles y herbáceas</p> <p>Ácaros del polvo doméstico</p> <p>Mascotas domésticas</p> <p>Hongos</p> <p>Cucaracha</p> <p>Mezclas multialérgicas</p> <p>ESPECIFICIDAD DE LA INMUNOTERAPIA ALERGÉNICA</p> <p>EVIDENCIA DE MODIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD</p> <p>Persistencia de la mejoría clínica tras la interrupción de la inmunoterapia</p> <p>FARMACOECONOMÍA DE LA ITE</p> <p>RESPUESTA INMUNOLÓGICA A LA ITE PARA ALÉRGENOS INHALADOS</p> <p>CAMBIOS EN LOS ÓRGANOS DIANA</p> <p>GENERALIDADES DE LA RESPUESTA INMUNITARIA A LA INMUNOTERAPIA</p> <p>INDICACIONES PARA LA ITE</p> <p>Pautas de inyección</p> <p>Reacciones adversas a la ITE</p>	<p>ITE en el embarazo</p> <p>Cumplimiento de la ITE</p> <p>INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL</p> <p>Mecanismos de ITSL</p> <p>Efectos secundarios de la ITSL</p> <p>Eficacia de la ITSL</p> <p>ITSL para el asma</p> <p>Duración del tratamiento</p> <p>Efectos de la ITSL sobre la historia natural de la enfermedad alérgica</p> <p>Seguridad y rentabilidad de la ITSL</p> <p>OTROS POSIBLES MODOS DE ADMINISTRACIÓN</p> <p>Vía intralinfática</p> <p>EXTRACTOS ALERGÉNICOS MODIFICADOS Y ADYUVANTES</p> <p>Vacunas alérgicas recombinantes</p> <p>Alérgenos no modificados</p> <p>Péptidos</p> <p>Alérgenos modificados</p> <p>EL FUTURO DE LA ITSL</p> <p>CONCLUSIONES</p>
--	---

CONCEPTOS CLAVE

- La inmunoterapia alérgica es un tratamiento eficaz tanto para la rinitis alérgica como para el asma alérgica
- La eficacia clínica requiere un tratamiento durante varios años.
- En principio, la ITE induce linfocitos T reguladores específicos de alérgenos que disminuyen las respuestas de linfocitos T a los alérgenos. A lo largo del tiempo, se produce una desviación inmunitaria de un patrón predominantemente Th2 a otro predominantemente Th1 de producción de citocinas.
- La inmunoterapia modifica la evolución de la enfermedad alérgica, como se observa por la reducción de las tasas de nuevas sensibilizaciones alérgicas y por la prevención de la progresión de rinitis a asma.
- La mejoría clínica lograda por la ITE persiste durante años después de su interrupción.
- Se han utilizado varias estrategias para mejorar la seguridad y la comodidad de la ITE. Entre ellas, hay que citar las modificaciones químicas de los extractos alérgicos y las vías alternativas de administración, con la ITE sublingual como una alternativa particularmente prometedora.

RESUMEN

La rinitis alérgica es frecuente y no siempre se controla bien con los tratamientos farmacológicos estándares. La inmunoterapia específica de alérgeno (ITE) es un tratamiento eficaz para la rinitis alérgica y el asma alérgica, pero para lograr la máxima eficacia se requieren varios años de tratamiento. La ITE se desarrolló inicialmente en la primera década del siglo xx, antes del descubrimiento de los mecanismos subyacentes de la enfermedad alérgica. Sin embargo, los principios de la ITE siguen vigentes en la actualidad. Se sabe que la ITE provoca cambios en los linfocitos T específicos de alérgeno, lo que disminuye la reactividad a la exposición al alérgeno. Los síntomas que aparecen después de la exposición natural a los alérgenos se reducen, pero no desaparecen. Los beneficios clínicos de la ITE persisten después de su interrupción. Existe una cierta evidencia de que la ITE modifica la evolución de la enfermedad alérgica, lo que puede hacer que se utilice cada vez más en los niños en los próximos años. Se han utilizado varias estrategias para mejorar la seguridad y la comodidad de la ITE. La ITE sublingual es cada vez más popular y proporciona algunos beneficios en términos de seguridad y comodidad en comparación con la ITE inyectada.

PALABRAS CLAVE

Asma alérgica
Citocinas
Desensibilización
Farmacoeconomía
Inmunoterapia
Linfocitos T
Modificación de la enfermedad
Rinitis alérgica

INTRODUCCIÓN

La rinitis alérgica es frecuente y, en muchos casos, no se controla muy bien con los tratamientos farmacológicos estándar. La inmunoterapia específica (ITE) proporciona un modo de desensibilizar al paciente, haciéndole menos sensible a la inhalación de alérgenos estacionales o perennes. Esto reduce sus síntomas y mejora la calidad de vida, además de disminuir la necesidad de utilizar fármacos supresores de los síntomas de la enfermedad, como antihistamínicos y esteroides nasales. La ITE también puede ser de ayuda en pacientes seleccionados con asma alérgica, que se ven especialmente afectados por los desencadenantes alérgicos. La ITE proporciona beneficios duraderos, más allá del período del tratamiento, pero debe administrarse durante varios años para lograr la máxima eficacia. La ITE tradicional implica un ciclo de inyecciones, comenzando con una fase de incremento de dosis de 7-12 inyecciones a intervalos de una semana, seguida por inyecciones mensuales de mantenimiento durante unos 3 años. La investigación actual se centra en los modos para modificar las vacunas con el fin de mejorar la eficacia con ciclos más cortos y reducir el riesgo de efectos secundarios. Las vías alternativas de administración también se han puesto de moda. La inmunoterapia sublingual ha demostrado una eficacia comparable a la ITE inyectada.

PERSPECTIVA HISTÓRICA

El interés por el uso de la vacunación para tratar la alergia se remonta a finales del siglo XIX¹. Se había descubierto que la fiebre del heno era una reacción contra el polen de gramíneas y que implicaba el reconocimiento inmunitario de componentes del polen, de modo que, aunque los mecanismos exactos no se conocían, varios investigadores intentaron inmunizar a pacientes con extractos de polen. Cuando los primeros intentos causaron anafilaxia, se probaron pautas progresivas, comenzando con una dosis muy baja e incrementándola gradualmente hasta que se pudiese administrar una dosis elevada con seguridad. En 1911, Noon y Freeman publicaron el primer artículo sobre una inmunoterapia inyectada satisfactoria. En la década siguiente, la práctica de la terapia inyectada para la fiebre del heno se difundió rápidamente, sobre todo en Estados Unidos. El ámbito de la inmunoterapia se amplió para tratar la rinitis perenne y el asma, cubriendo pólenes adicionales y alérgenos perennes, como el polvo doméstico y la caspa de animales. La ITE fue uno de los primeros tratamientos para el que se realizaron ensayos controlados aleatorizados, que se llevaron a cabo en las décadas de 1950 y 1960.

Durante más de 100 años, la inmunoterapia se ha realizado con el mismo método que el usado por Noon, con inyecciones semanales de concentraciones progresivamente mayores de extracto, seguidas de un período de varios años de inyecciones de mantenimiento. Sin embargo, en los últimos 25 años, ha habido un interés creciente en la administración de la inmunoterapia por otras vías, sobre todo la vía sublingual, con el fin de reducir el riesgo de reacciones adversas y aumentar la comodidad de los pacientes. Otras áreas de investigación se han centrado en modificar la vacuna para que solo sea necesario un pequeño número de inyecciones para lograr una desensibilización óptima.

INDICACIONES PARA INMUNOTERAPIA ALERGÉNICA ESPECÍFICA

La inmunoterapia específica (ITE) tiene tres indicaciones principales: rinitis alérgica, asma alérgica y anafilaxia debida a alergia al veneno de avispas y de abejas (cuadro 6-1). La eficacia de la ITE en la rinitis alérgica estacional y perenne se ha confirmado en muchos ensayos clínicos bien diseñados².

La ITE también es eficaz en el asma, aunque su papel relativo en el tratamiento del asma es menos importante que su función en el tratamiento de la rinitis alérgica. En estudios controlados con placebo, la ITE también ha demostrado su eficacia en pacientes seleccionados con asma causada por polen de gramíneas, gato y ácaros del polvo doméstico (fig. 6-1). El efecto era más

Cuadro 6-1 Indicaciones de ITE

- Rinitis alérgica
- Asma alérgica (si está bien controlada)
- Sensibilidad a *Hymenoptera*

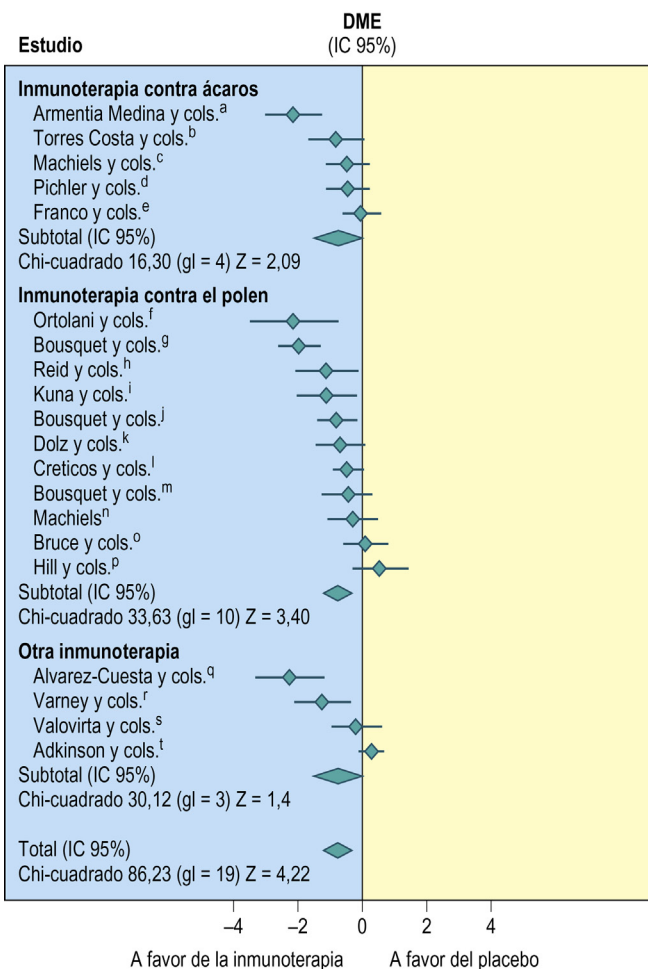


Figura 6-1 Cociente de probabilidades (*odds ratio*) (DME, diferencia de medias estandarizada) e intervalos de confianza (IC) del 95% de la mejoría clínica, según se desprende de la reducción de los síntomas asmáticos después de la inmunoterapia alérgica en estudios controlados con placebo. *gl*, grados de libertad. (Modificada de Abramson M, Puy R, Weiner J. *Immunotherapy in asthma: an updated systematic review*. *Allergy* 1999; 54:1022-1041. Estudios referenciados: a, Armentia Medina y cols. *Allergo Immunopathol (Madr)* 1995; 23:211; b, Torres Costa y cols. *Allergy* 1996; 51:238; c, Machiels y cols. *J Clin Invest* 1990; 85:1024; d, Pichler y cols. *Allergy* 1997; 52:274; e, Franco y cols. *Allergo Immunopathol (Madr)* 1995; 23:58; f, Ortolani y cols. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73:283; g, Bousquet y cols. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85:490; h, Reid y cols. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78:590; i, Kuna y cols. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83:816; j, Bousquet y cols. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84:546; k, Dolz y cols. *Allergy* 1996; 51:489; l, Creticos y cols. *N Engl J Med* 1996; 334:501; m, Bousquet y cols. *Clin Allergy* 1985; 25:179; n, Machiels y cols. *Clin Exp Allergy* 1990; 20; 653; o, Bruce y cols. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 59:449; p, Hill y cols. *BMJ* 1982; 284:306; q, Alvarez-Cuesta y cols. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93:556; r, Varney y cols. *Clin Exp Allergy* 1997; 27:860; s, Valovirta y cols. *Ann Allergy* 1986; 57:173; t, Adkinson y cols. *N Engl J Med* 1997; 336:324.)

marcado sobre la hiperreactividad bronquial específica de alérgeno, pero los efectos sobre la función pulmonar han sido heterogéneos. Sin embargo, en algunos estudios rigurosos sobre el asma estacional y/o perenne sólo se ha obtenido una evidencia limitada de la mejoría clínica en pacientes con asma. El aspecto crítico es estar seguro de que el alérgeno escogido es el responsable de los síntomas en el paciente individual y que se han resuelto otros factores. El asma inestable es un factor de riesgo para las reacciones adversas a la ITE, por lo que los pacientes deben seleccionarse cuidadosamente y se deben escoger los alérgenos correctos si se quiere que la inmunoterapia sea beneficiosa para el asma³.

Las reacciones sistémicas al veneno de *Hymenoptera* son relativamente infrecuentes, pero pueden ser mortales. Si no hay contraindicaciones, la ITE es el tratamiento de elección para este grupo de pacientes. La decisión de tratar se basa en el riesgo de exposición y en el beneficio probable, por lo que estos pacientes requieren una evaluación por un especialista y se debe valorar cuidadosamente la relación riesgo-beneficio.

EFICACIA CLÍNICA CON ALÉRGENOS ESPECÍFICOS

Pólenes de gramíneas, árboles y herbáceas

Los pacientes con rinitis alérgica estacional suelen ser alérgicos al polen de gramíneas, de árboles o de ambrosía. El tipo de desencadenante suele estar claro a partir de la historia y se puede confirmar con las pruebas cutáneas. Los pacientes con alergias múltiples también se beneficiarán de la ITE para el polen, pero el impacto es más evidente en los que tienen un rango estrecho de sensibilidades². Por lo general, el tratamiento se administra antes de la estación durante 3 años, pero en ocasiones la ITE se administra todo el año, también durante un total de 3 años. Se puede esperar una mejoría en alrededor del 80% de los pacientes. Los síntomas se atenúan en lugar de eliminarse, con una reducción marcada del número de días con síntomas muy intensos en comparación con los controles no tratados o que reciben un placebo. Los pacientes que también tienen asma inducida por polen, por lo general notarán una mejoría de sus síntomas bronquiales y nasales.

Ácaros del polvo doméstico

La sensibilidad a los ácaros del polvo doméstico (APD) es frecuente y se ha implicado como factor de riesgo para desarrollar asma. Sin embargo, a diferencia de la alergia al polen, puede ser difícil averiguar qué proporción de los síntomas de rinitis de un paciente son atribuibles a los APD. Esto se debe en parte a que la exposición a los alérgenos de los APD está presente durante todo el año, y en parte a que muchos pacientes con rinitis también tienen síntomas debidos a cambios estructurales y sinusitis que es independiente de su alergia a los ácaros y, por tanto, no responden a un tratamiento específico frente a los ácaros. Sin embargo, la ITE con extractos de APD puede ser eficaz a la hora de controlar los síntomas de rinitis alérgica perenne. La mayoría de los clínicos coinciden en que si no se observa un beneficio después de 6 meses, es improbable que el tratamiento sea eficaz aunque se continúe la ITE. En algunos casos, se puede probar un extracto alergénico alternativo, pero lo más frecuente es que sea necesario interrumpir la ITE y volver a un tratamiento farmacológico estándar.

Mascotas domésticas

La sensibilización a mascotas domésticas se asocia con un mayor riesgo de desarrollar asma. En teoría, la exposición a alérgenos de mascotas domésticas es evitable y, desde el punto de vista histórico, la ITE para la alergia a mascotas solo se consideraba apropiada para personas con exposición ocupacional (p. ej., veterinarios, trabajadores sociales, etc.). Los ensayos clínicos han demostrado reducciones de los síntomas de asma y del uso de fármacos, así como mejorías de la hiperreactividad bronquial inespecífica en pacientes alérgicos a gatos que no tienen gatos en casa, lo que respalda el uso de la inmunoterapia frente a gatos. En la actualidad, no se dispone de datos para la alergia a perros.

Hongos

Las esporas fúngicas transportadas por el aire son una causa conocida de episodios potencialmente mortales y de brotes epidémicos de asma. Por desgracia, existe poca información precisa sobre los patrones de exposición a la mayoría de las especies fúngicas y, dado que existen miles de especies de hongos, es difícil conocer cuáles son relevantes para la enfermedad alérgica de cada persona. El diagnóstico es difícil porque los extractos fúngicos tienen una calidad muy variable y no se dispone de extractos alergénicos para muchos géneros de hongos, dado que no crecen en medios artificiales. Se han descrito algunos beneficios sobre los síntomas de asma y rinitis en estudios controlados de tipo doble ciego de la ITE con extractos de *Cladosporium herbarum* y *Alternaria alternata*. En el caso de los hongos, al igual que con cualquier alérgeno, la decisión de utilizar ITE se orienta por la sensibilidad y la exposición del paciente, por la concordancia entre el patrón de síntomas y el patrón de exposición, así como por la disponibilidad de un extracto de calidad suficiente que permita administrar una dosis con eficacia terapéutica.

Cucaracha

La sensibilidad a la cucaracha se acepta en la actualidad como un factor principal en la patogenia del asma en zonas urbanas degradadas, sobre todo en climas más cálidos, pero no se han realizado ensayos controlados adecuadamente para la ITE frente a cucarachas.

Mezclas multialérgicas

La mayoría de los estudios controlados con placebo y doble ciego que confirmaron la eficacia de la ITE en la rinitis alérgica y el asma bronquial se realizaron con extractos de un único alérgeno. En cambio, una prescripción típica en Estados Unidos contiene múltiples extractos alérgicos no relacionados. Aunque las directrices estadounidenses actuales respaldan el uso de mezclas alérgicas, se recomienda que los pacientes solo se traten con alérgenos relevantes y se advierte que poner demasiados alérgenos en una inyección de mantenimiento puede reducir la eficacia global⁴. La evidencia que respalda el tratamiento con múltiples alérgenos procede sobre todo de ensayos en los que se usan mezclas de dos alérgenos. Muy pocos estudios han evaluado las mezclas de ITE multialérgicas, y la mayoría de ellos se realizaron hace más de 40 años, con mezclas distintas a las usadas actualmente. Sin embargo, la experiencia clínica indica que la ITE con mezclas multialérgicas puede ser eficaz, siempre que el número de alérgenos no diluya los constituyentes individuales a concentraciones ineficaces.

ESPECIFICIDAD DE LA INMUNOTERAPIA ALERGÉNICA

La mejoría clínica solo se observa en la respuesta a los alérgenos contenidos en la mezcla terapéutica. Sin embargo, dado que algunos alérgenos tienen proteínas solapadas (p. ej., gramíneas), el tratamiento con polen de una especie de gramínea puede reducir las respuestas a pólenes de otras gramíneas, pero no hay efecto sobre alérgenos no relacionados. Por ejemplo, el tratamiento con polen de gramíneas no tiene efecto sobre la sensibilidad contra la ambrosía y viceversa. De ello se desprende que la ITE es más eficaz cuando existe un rango limitado de sensibilidades alérgicas y cuando hay una evidencia clara de que esos alérgenos son responsables de la aparición de los síntomas. Estas condiciones se reúnen mejor en el caso de los alérgenos de pólenes estacionales y para la exposición ocupacional a animales domésticos. Es más difícil estar seguro de que los alérgenos perennes o las propias mascotas de las personas son auténticamente responsables de los síntomas persistentes. Cuando se duda sobre el papel de los alérgenos como causantes de los síntomas, o si hay un gran número de alérgenos implicados, optimizar el tratamiento con antihistamínicos y esteroides nasales puede ser preferible a la ITE.

EVIDENCIA DE MODIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD

Parte del argumento a favor de la ITE es que puede haber beneficios a largo plazo cuando se modifica la evolución de la enfermedad, mientras que las terapias farmacológicas solo suprimen los síntomas durante su administración (cuadro 6-2). Dos resultados se citan como evidencia de modificación de la enfermedad: la prevención del asma en pacientes tratados por rinitis y la prevención de nuevas sensibilizaciones alérgicas. En un estudio europeo multicéntrico se observó que la ITE con abedul y/o con hierba timotea durante 3 años reducía el riesgo de desarrollar asma 2,5 veces en niños que solo tenían síntomas de rinitis al comienzo de la ITE⁵. Este efecto aún era evidente 7 años después de completar la ITE. En tres estudios, se ha descrito una reducción de las tasas de desarrollo de nuevas sensibilidades tras la ITE, indicada por resultados positivos de nueva aparición en las pruebas de punción cutánea. En los dos estudios más amplios, la tasa de nueva sensibilización se redujo un 56-65% en comparación con el grupo control, y este efecto persistió durante 3 años después de 3-4 años de ITE. Parece improbable que la ITE con un alérgeno afecte directamente a los linfocitos B que reconocen alérgenos no relacionados. Sin embargo, la ITE podría reducir la inflamación nasal y, por tanto, modificar el ambiente local para hacer menos probable que la exposición a otros alérgenos dé lugar a sensibilización.

Persistencia de la mejoría clínica tras la interrupción de la inmunoterapia

Se ha demostrado en estudios tanto abiertos como de tipo ciego una lenta recidiva de los síntomas por polen de gramíneas después de completar 3-4 años de ITE, con cifras de hasta un 31% al

Cuadro 6-2 Evidencia de modificación de la enfermedad

- Prevención del asma
- Prevención de nuevas sensibilizaciones alérgicas

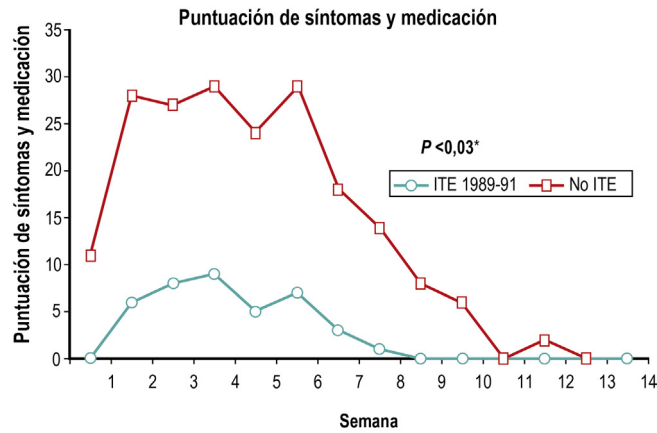


Figura 6-2 Persistencia del efecto de la inmunoterapia específica (ITE) 12 años después de finalizar el tratamiento. La gráfica muestra las puntuaciones de los síntomas durante la estación polínica en pacientes tratados en la infancia 12 años antes (círculos verdes) en comparación con el grupo control emparejado (cuadrados rojos). (De Eng y cols. *Allergy* 2006; 61:198-201.)

tercer año, pero sin un aumento apreciable después. Este beneficio subjetivo se vio respaldado por parámetros más objetivos, como la sensibilidad conjuntival y cutánea al polen de gramíneas. Se han publicado los datos de un seguimiento más prolongado en un estudio abierto de 12 años de inmunoterapia frente a gramíneas en niños, en el que los niños tratados aún tenían una disminución de los síntomas y del uso de fármacos durante la estación de las gramíneas y menos sensibilizaciones en comparación con los controles no tratados (fig. 6-2). Se ha descrito una persistencia similar tras la inmunoterapia con extracto de ácaros del polvo doméstico. A lo largo de un período de 3 años tras la interrupción, alrededor de la mitad de los niños presentaron una recidiva de los síntomas, pero la mitad se mantuvieron asintomáticos.

FARMACOECONOMÍA DE LA ITE

El hecho de que los beneficios de la ITE se prolonguen más que el período de tratamiento es un elemento clave del argumento económico a su favor. Los posibles beneficios económicos de la ITE en los niños con rinitis alérgica recién diagnosticada se han evaluado en dos estudios estadounidenses. Se lograron reducciones muy significativas en las solicitudes de reintegro de gasto de fármacos, consultas ambulatorias e ingresos hospitalarios tras la ITE en comparación con los datos de niños similares que no recibieron ITE. El total de los gastos médicos se redujo un 25%, incluso cuando se incluía el coste de la inmunoterapia. En otro estudio se compararon 2.771 niños con rinitis alérgica recién diagnosticada que recibían ITE y 11.010 que no. El gasto sanitario durante los 18 meses posteriores al comienzo de la ITE fue de 3.247 dólares (incluido el coste de la ITE), frente a 4.872 dólares en el grupo control. Se necesitan más estudios de este tipo con diferentes extractos, en distintos sistemas de salud y en distintos grupos de edad.

RESPUESTA INMUNOLÓGICA A LA ITE PARA ALÉRGENOS INHALADOS

Se ha realizado un gran esfuerzo para tratar de comprender los mecanismos de la inmunoterapia eficaz, en parte para tratar de mejorar la eficacia y seguridad de la ITE, y en parte para intentar encontrar marcadores de fracaso terapéutico, de modo que los tratamientos ineficaces puedan interrumpirse pronto. En el cuadro 6-3 se resumen los conocimientos actuales de los cambios inmunológicos asociados con una inmunoterapia satisfactoria para las alergias a sustancias inhaladas.

CAMBIOS EN LOS ÓRGANOS DIANA

Desde la publicación inicial de Noon, se sabe que la ITE induce incrementos del umbral alérgico conjuntival. La ITE provoca una reducción rápida de la reacción cutánea inmediata al alérgeno y en un plazo de unas semanas se produce una reducción marcada de la reacción cutánea tardía al alérgeno que se desarrolla 3-12 horas después de su inyección intradérmica. La sensibilidad nasal al polen se atenúa, al igual que las respuestas bronquiales a los alérgenos inhalados y a

Cuadro 6-3 Respuesta inmunológica a la inmunoterapia

<p>RESPUESTA DE ÓRGANO DIANA</p> <p>DISMINUCIÓN DE LAS RESPUESTAS PRECOZ Y TARDÍA A ALÉRGENOS ESPECÍFICOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Conjuntiva • Piel: precoz; tardía • Naríz • Bronquios: precoz; tardía <p>DISMINUCIÓN DE LA REACCIÓN INESPECÍFICA A LA PROVOCACIÓN BRONQUIAL</p> <ul style="list-style-type: none"> • Histamina • Metacolina <p>DISMINUCIÓN DE LA INFLAMACIÓN TISULAR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eosinófilos • Células metacromáticas <p>RESPUESTA HUMORAL</p> <p>IgE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elevación precoz de IgE específica • Supresión del aumento estacional de IgE específica • Disminución tardía de IgE específica <p>IgG</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de IgG específica • Precoz predominantemente IgG₁ • Tardía predominantemente IgG₄ <p>RESPUESTA CELULAR</p> <p>BASÓFILOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pérdida inespecífica de respuesta 	<p>LINFOCITOS Y CÉLULAS MONONUCLEARES DE SANGRE PERIFÉRICA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disminución de IL-2R sérica • Disminución de la proliferación de linfocitos • Producción de células supresoras específicas • Linfocitos T reguladores <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la expresión de Foxp3 • IL-10 secretora • TGF-β secretor <p>EVIDENCIA DE DESVIACIÓN INMUNITARIA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disminución de la estimulación de la liberación de citocinas Th2 <ul style="list-style-type: none"> • IL-4 • IL-13 • Eliminación preferente de linfocitos Th2 • Aumento de la estimulación de la liberación de citocinas Th1 <ul style="list-style-type: none"> • IFN-γ • Aumento de la estimulación del ARNm de citocinas Th1 <ul style="list-style-type: none"> • IFN-γ • IL-12 <p>OTRAS MODIFICACIONES INMUNOLÓGICAS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disminución de FcϵR1I/CD23 y de los marcadores de activación de los linfocitos B • Disminución de las moléculas coestimuladoras • Disminución de la liberación de citocinas <ul style="list-style-type: none"> • IL-2 • TNF • Factores liberadores de histamina • Factor activador plaquetario
--	--

ARNm, ARN mensajero; IFN, interferón; IgE, IgG, inmunoglobulinas E y G; IL, interleucina; IL-2R, receptor de interleucina tipo 2; TGF- β , factor de crecimiento transformante- β ; TNF, factor de necrosis tumoral.

agentes inespecíficos (p. ej., histamina o metacolina). La sensibilidad al alérgeno en las pruebas de punción cutánea con ajuste de dosis del alérgeno, la provocación conjuntival con ajuste de dosis y la provocación nasal con ajuste de dosis tras la ITE han demostrado una correlación con los síntomas de rinitis durante la exposición al polen.

GENERALIDADES DE LA RESPUESTA INMUNITARIA A LA INMUNOTERAPIA

El efecto de la ITE sobre la inflamación celular se ha estudiado de forma exhaustiva. En cierto modo, las respuestas inmunológicas a la ITE pueden parecer contradictorias: en algunos estudios se describe una inducción de linfocitos T reguladores que suprimen tanto las respuestas de citocinas Th1 y Th2 a una estimulación alérgica específica, mientras que en otros estudios se indica una desviación inmunitaria de una respuesta Th2 a una Th1, de modo que la estimulación alérgica de los linfocitos T aumenta la síntesis de IL-12 e IFN- γ , mientras que disminuye la de IL-4. Las perspectivas actuales apuntan a que la respuesta de linfocitos T reguladores se produce muy pronto en la administración de la inmunoterapia subcutánea, pero con el tiempo se produce una supresión más general de la reactividad de los linfocitos T al alérgeno inyectado.

Una descripción más detallada de los mecanismos inmunológicos de la ITE queda fuera del alcance de este capítulo. Sin embargo, los mecanismos implicados pueden resumirse brevemente del siguiente modo:

- Se cree que los eosinófilos, los basófilos y los mastocitos son las principales células efectoras de la respuesta alérgica.
- El aumento de los niveles de eosinófilos observado durante la exposición a alérgenos naturales se reduce por la ITE.
- Los aumentos estacionales de basófilos y mastocitos nasales también se atenúan.
- Los niveles de IgE específica de alérgeno disminuyen despacio después de la ITE, pero la tasa de variación es mucho menor de lo que sería de esperar si este fuese un mecanismo importante.

- En cambio, los niveles de IgG4 específica de alérgeno aumentan de forma pronunciada tras la ITE. Se suele considerar que esto es una consecuencia directa de la inyección de material extraño en lugar del mecanismo de actuación de la ITE. La causa inmediata de la producción de IgG4 es probablemente la inducción de linfocitos T reguladores productores de IL-10.

Tanto durante como después de la ITE, se produce una supresión general de las respuestas de linfocitos T específicas de alérgenos, lo que ahora se atribuye a la inducción de linfocitos T reguladores específicos de alérgenos, que producen dos citocinas clave: IL-10 y TGF- β (factor de crecimiento transformante- β). De forma paralela, se produce una supresión de la proliferación de linfocitos específicos de alérgeno, así como una disminución de la producción de interferón- γ (IFN- γ), IL-5 e IL-13. La IL-10 es un inhibidor general de las respuestas proliferativa y de citocinas en los linfocitos T, que inhibe la producción de IgE y aumenta la de IgG4. El TGF- β induce un cambio de isotipo hacia la IgA. En la actualidad, el aumento de la producción de IL-10 específica de alérgeno se considera un marcador de una ITE satisfactoria.

Se han descrito dos tipos de linfocitos T cooperadores CD4⁺. Los linfocitos Th2, que secretan preferentemente IL-4, y los linfocitos Th1, que secretan preferentemente IFN- γ en respuesta a la estimulación alérgica. Las personas alérgicas tienen un mayor número de linfocitos Th2 específicos de alérgeno en su circulación periférica, pero unos niveles normales de linfocitos Th1 específicos de antígeno y T reguladores. La ITE disminuye los linfocitos Th2 específicos de alérgeno, lo que sugiere que podría actuar desviando la respuesta inmunitaria para alejarla del patrón Th2. Esto puede estar mediado por la inducción de células productoras de IL-12. Se ha observado un mayor número de linfocitos que expresan ARNm de IL-12 en localizaciones cutáneas expuestas a un alérgeno después de la ITE. La IL-12 estimula la proliferación de linfocitos Th1 y suprime los linfocitos Th2, por lo que el hallazgo de un mayor número de linfocitos secretores de IL-12 concuerda con un cambio de respuestas específicas de alérgeno Th2 a Th1 tras la ITE.

INDICACIONES PARA LA ITE

A diferencia de la anafilaxia grave por el veneno de *Hymenoptera*, no hay indicaciones absolutas para la ITE para alérgenos inhalados. De forma general, la ITE debería plantearse para pacientes con síntomas molestos de rinitis alérgica, rinoconjuntivitis o asma tras la exposición natural a los alérgenos y que tengan anticuerpos IgE específicos contra alérgenos relevantes. Otros factores que deben tenerse en cuenta son la gravedad y duración de los síntomas, los requisitos de medicación y la preferencia del paciente. Debido al mayor riesgo de efectos secundarios en pacientes con asma mal controlada, la ITE solo debería ofrecerse a pacientes con asma controlada y cuyo volumen espiratorio forzado en un segundo (VEMS) sea mayor del 70% del valor teórico.

Existe una cierta evidencia de que la ITE puede tener acciones modificadoras de la enfermedad, al evitar el inicio del asma en niños con rinitis alérgica. De confirmarse, ello obligaría a asumir una estrategia más activa para ofrecer la ITE a estos niños. En la actualidad, se está a la espera de más ensayos clínicos, cuyos resultados deberán publicarse en los próximos años, antes de embarcarse en programas preventivos masivos en niños pequeños con rinitis alérgica.

Fuera de Estados Unidos, la mayoría de las inyecciones son de alérgenos únicos, que se obtienen comercialmente y se usan de forma individual. Sin embargo, en Estados Unidos, es frecuente utilizar combinaciones de extractos y mezclar los alérgenos en un único vial de mantenimiento. No obstante, se debe tener una cierta precaución, porque los extractos de hongos y de cucarachas contienen proteasas que pueden degradar las proteínas de otros extractos con los que pueden estar mezclados. La mejor recomendación actual es no mezclar el extracto de cucaracha o ningún extracto fúngico con extractos de pólenes, ácaros o caspa, pero otras combinaciones son aceptables.

Una ITE requiere la administración de suficiente proteína alérgica. Se han usado varios métodos para definir la potencia de los extractos alérgicos. La experiencia acumulada a lo largo de muchos años y muchos ensayos clínicos ha demostrado que se requiere una dosis de mantenimiento de alrededor de 6-20 μ g de un alérgeno mayor para lograr la eficacia clínica. La cantidad actual varía entre los fabricantes y alérgenos, y la falta de claridad sobre este punto sigue siendo un tema de preocupación para los profesionales y los reguladores.

Pautas de inyección

Una pauta de ITE consta de dos fases: la fase de incremento de dosis, que va de una dosis muy baja hasta la dosis total de mantenimiento, y después una fase de mantenimiento, en la

Cuadro 6-4 Ejemplo de una pauta estadounidense convencional de tratamiento con extracto alérgico

La siguiente pauta debería utilizarse, con modificaciones si es preciso, según se resume en las instrucciones acompañantes.

INSTRUCCIONES PARA LA INYECCIÓN DE EXTRACTOS ALERGÉNICOS

Comenzar con el vial n.º 4 y progresar al vial n.º 1, que es la solución más concentrada o de «mantenimiento». Estas inyecciones deberían administrarse cada semana. Una vez alcanzada la fase de mantenimiento, la inyección debería administrarse cada **3-4** semanas, con las siguientes excepciones: administración semanal durante el primer mes y cada 2 semanas durante el segundo mes.

PAUTA

Vial n.º 5	Vial n.º 4	Vial n.º 3	Vial n.º 2	Vial n.º 1
0,05 ml	0,05 ml	0,05 ml	0,05 ml	0,05 ml
0,10 ml	0,10 ml	0,10 ml	0,07 ml	0,07 ml
0,20 ml	0,20 ml	0,20 ml	0,10 ml	0,10 ml
0,40 ml	0,40 ml	0,40 ml	0,15 ml	0,15 ml
			0,25 ml	0,20 ml
			0,35 ml	0,30 ml
			0,50 ml	0,40 ml
				0,50 ml

Las entradas **en negrita y subrayadas** son instrucciones representativas que deberían colocarse en los espacios en blanco en la pauta.

TABLA 6-1 Pauta europea de inmunoterapia inyectada para la fiebre del heno, administrando dos inyecciones cada semana durante 6 semanas

Semana n.º	Inyección n.º	Concentración de alérgeno	Volumen (ml)	Cantidad de alérgeno (U-CE)
1	1	1.000	0,1	100
1	2	10.000	0,1	1.000
2	3	10.000	0,2	2.000
2	4	10.000	0,4	4.000
3	5	10.000	0,6	6.000
3	6	100.000	0,1	10.000
4	7	100.000	0,1	10.000
4	8	100.000	0,2	20.000
5	9	100.000	0,3	30.000
5	10	100.000	0,3	30.000
6	11	100.000	0,5	50.000
6	12	100.000	0,5	50.000

(Frew y cols. 2006.)

que se administra la misma dosis a intervalos a lo largo de varios años. Por lo general, la fase de incremento de dosis se realiza mediante inyecciones dos veces a la semana, semanales o en semanas alternas (cuadro 6-4, tabla 6-1). Se han diseñado varias pautas alternativas, con grupos de inyecciones administradas a intervalos, o protocolos acelerados, en los que toda la fase de incremento de dosis se lleva a cabo en 1-2 días. Una vez que el paciente alcanza la dosis de mantenimiento de su extracto de inmunoterapia, las inyecciones se administran a intervalos menos frecuentes, por lo general cada 4 semanas. La pauta básica de tratamiento puede requerir modificaciones, bien debido a inyecciones no administradas o a reacciones a la inyección previa. No se necesitan reducciones durante una estación polínica.

Reacciones adversas a la ITE

Se pueden producir reacciones localizadas y sistémicas tras la ITE. Las reacciones locales son más frecuentes durante la fase de incremento de dosis que durante la de mantenimiento y, si

son extensas, pueden requerir un ajuste de la pauta (p. ej., repetir la última dosis) o premedicación con antihistamínicos. La aparición de reacciones locales tras la ITE no predice la aparición posterior de reacciones sistémicas, por lo que si la única preocupación concierne a la posible aparición de una reacción sistémica, no se requiere un ajuste de dosis tras una reacción local.

Las reacciones sistémicas son más graves y en ocasiones pueden ser mortales. La mortalidad en Estados Unidos entre 1985 y 2001 se ha estimado en alrededor de 1 por cada 2,5 millones de inyecciones. En un estudio de dicho país, el 75% de las reacciones sistémicas fueron cutáneas o respiratorias altas, mientras que un 25% fueron asmáticas; solo en el 3% se produjo un compromiso respiratorio potencialmente mortal o hipotensión. Aunque solía pensarse que los pacientes tienen un mayor riesgo de reacciones alérgicas durante sus estaciones polínicas, no se ha encontrado evidencia de esto en estudios observacionales a gran escala. Los pacientes con asma tienen un mayor riesgo de reacciones adversas, sobre todo si su asma es lábil o sintomático en el momento de la inyección, requiere tratamiento con corticoides, o ha motivado hospitalización o consultas en urgencias. Esto ha hecho que algunos expertos afirmen que la ITE no debería administrarse a ningún paciente con asma. Sin embargo, con un cuidado y una atención adecuados, es razonable tratar a los pacientes con asma leve y estable. Casi todas las reacciones graves comienzan en los 20 minutos posteriores a la inyección, y se acepta de forma generalizada que un período de observación mínimo de 30 minutos tras las inyecciones es apropiado. Las reacciones sistémicas de inicio tardío son relativamente raras, pero, cuando se producen, suelen ser leves y ceden de forma espontánea, sin que requieran epinefrina (adrenalina) ni una consulta en urgencias.

ITE en el embarazo

Hay dos preocupaciones específicas durante el embarazo: el riesgo para el feto de una reacción anafiláctica a la ITE en la madre, y los efectos potenciales sobre el desarrollo del sistema inmunitario del bebé. En la actualidad, se aconseja no comenzar la ITE durante el embarazo, pero se puede continuar el tratamiento de mantenimiento, siempre que no haya antecedentes de reacciones sistémicas. No hay evidencia de ningún aumento de las tasas de prematuridad, toxemia, aborto, muerte neonatal ni malformaciones congénitas cuando la ITE se continúa en el embarazo. No se ha dilucidado si la ITE materna tiene algún efecto beneficioso sobre el niño aún no nacido en términos de prevenir el desarrollo de enfermedad alérgica, y es improbable que se realicen estudios formales al respecto.

Cumplimiento de la ITE

La larga duración de la inmunoterapia alérgica es un factor importante en pacientes que la interrumpen prematuramente. En distintas publicaciones, el 10-46% de los pacientes no completan sus pautas. Estas tasas bajas de culminación del tratamiento han suscitado un interés por desarrollar vacunas más eficaces que puedan lograr los mismos beneficios que la ITE convencional, pero en un período más corto, así como por vías de administración que puedan ser más fáciles para los pacientes.

INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL

Se sabe desde hace muchos años que la tolerancia inmunológica puede obtenerse mediante la aplicación de proteínas en las mucosas. La inmunoterapia sublingual (ITSL) aprovecha esto mediante la aplicación de dosis relativamente grandes de alérgeno en la mucosa bucal. Dado que esto es seguro y se puede efectuar en el domicilio, es mucho más cómodo para los pacientes que la inmunoterapia inyectada estándar. Los mecanismos inmunológicos de una ITSL son similares a los de la inmunoterapia inyectada específica de alérgeno, pero se cree que las células dendríticas de la mucosa bucal desempeñan un papel clave a la hora de inducir tolerancia. Lo más probable es que esto se realice a través de linfocitos T reguladores (fig. 6-3). La ITSL logra la mayoría de los resultados asociados con la ITE inyectada satisfactoria, con una reducción de los síntomas y de las necesidades de fármacos, así como una modificación de la enfermedad. Los aspectos económicos son cruciales a la hora de decidir quién debería recibir ITSL, pues la vacuna es relativamente cara en comparación con la inmunoterapia por inyección subcutánea (ITSC).

El interés reciente por la ITSL se ha debido a la percepción de que la ITE inyectada es peligrosa. Cuando se trata una enfermedad relativamente benigna como la rinitis alérgica, el riesgo de reacciones adversas graves supera en gran medida al de tratar el cáncer o una enfermedad autoinmunitaria potencialmente mortal.

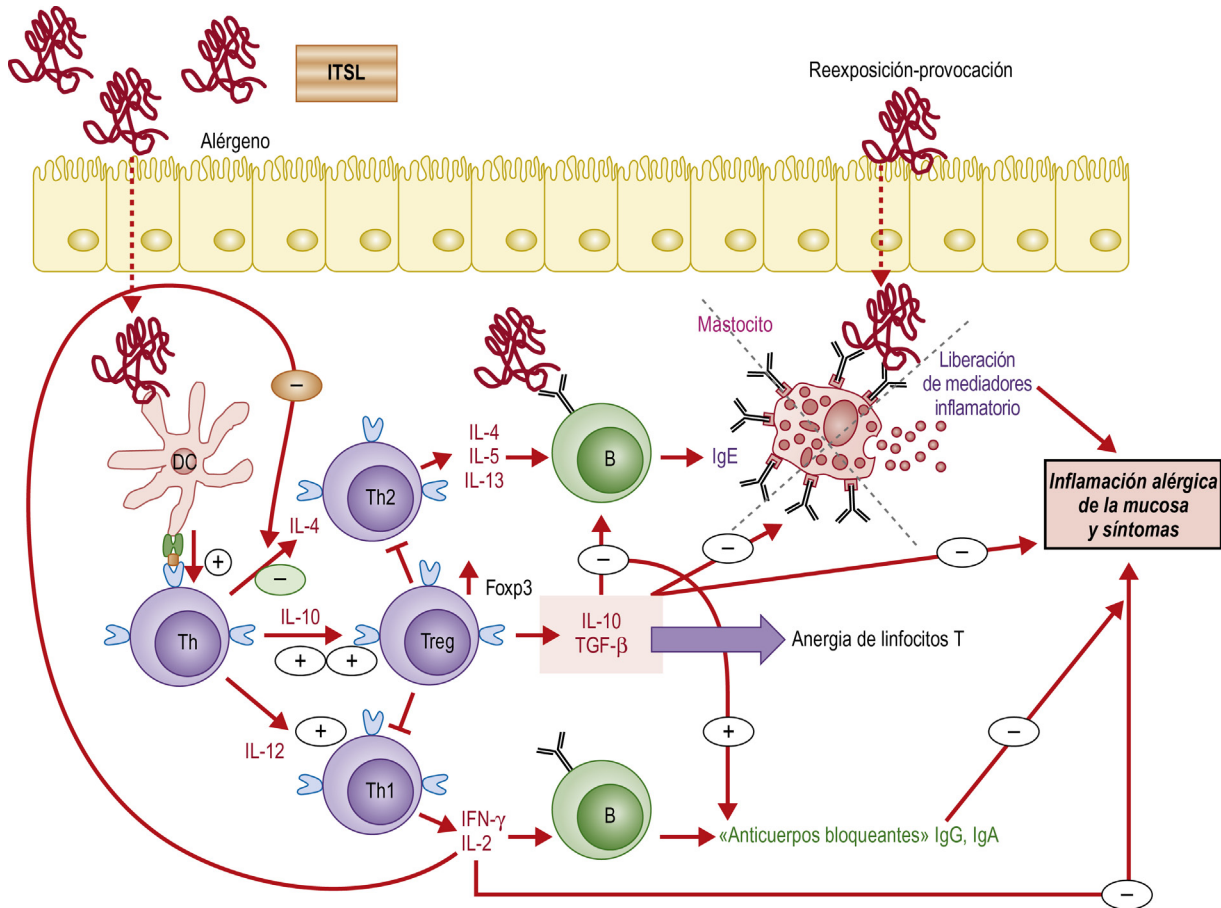


Figura 6-3 Mecanismos inmunológicos de la inmunoterapia específica sublingual (ITSL). El alérgeno administrado localmente mediante ITSL se capta por las células dendríticas (DC, *dendritic cells*) de la mucosa y después se presenta a los linfocitos T junto con la IL-12, lo que desvía la respuesta hacia un perfil tipo Th1 y la aleja del perfil Th2 pro-IgE orquestado por mecanismos protolerogénicos mediados por el aumento de la liberación de IL-10. Existe una mayor secreción de interferón-γ (IFN-γ) e IL-2, que dirigen la producción por linfocitos B específicos de anticuerpos IgG1 e IgG4 no patógenos y protectores, así como una menor liberación de la citocina Th2 IL-4, que favorece la producción de IgE. Las DC de la mucosa oral estimulan activamente la producción de subtipos de linfocitos T reguladores (Treg), incluidos los linfocitos T que expresan la proteína P3 con dominio Forkhead (FOXP3), lo que contribuye a la anergia de los linfocitos T mediada por IL-10 y por el factor de crecimiento transformante-β (TGF-β). Estas vías interconectadas reducen la inflamación alérgica y los síntomas.

En los últimos 30 años, se han probado varias preparaciones diferentes de extractos de alérgenos acuosos para su uso sublingual, como aerosoles, gotas y, más recientemente, comprimidos de disolución rápida. Se dispone de extractos estandarizados para ITSL para ácaros del polvo doméstico (*Dermatophagoides farinae* y *D. pteronyssinus*), caspa de gato, plantas herbáceas (ambrosía, *Parietaria*, artemisa). Para mejorar la fiabilidad de la posología y el cumplimiento, la formulación de los comprimidos se desarrolló con comprimidos para ITSL con polen de gramíneas, que están disponibles comercialmente y están autorizados para el tratamiento de la rinitis alérgica desde 2009. La formulación en comprimido aumenta la estabilidad del producto y mejora la estandarización de las dosis. En términos farmacológicos, las gotas y los comprimidos son equivalentes: ambos proporcionan una solución sublingual de extracto alérgico. Sin embargo, los comprimidos simplifican la administración de ITSL y minimizan los riesgos potenciales de errores de la administración de la dosis.

Varios ensayos clínicos a gran escala han demostrado que la ITSL es clínicamente eficaz, con mejorías de los síntomas de rinitis alérgica y asma, y una reducción de la necesidad de fármacos de rescate. La ITSL se utiliza actualmente en Europa, sobre todo en Francia, Alemania e Italia. Se han empleado diversas pautas: algunas incluyen una fase rápida de incremento de dosis, mientras que otras empiezan directamente con la dosis de mantenimiento. Dependiendo del fabricante y de la preparación, las dosis de ITSL son 50-110 veces las usadas en ITSC. Los efectos secundarios

locales son frecuentes, pero los efectos secundarios graves son excepcionales. Además de su perfil de mayor seguridad, la ITSL se administra en el domicilio, lo que es otra ventaja adicional sobre la ITSC, que requiere una visita al hospital.

No se dispone de datos a largo plazo, pero basándose en la práctica de la ITSC y de una evidencia limitada procedente de ensayos clínicos con alérgenos estacionales, se recomiendan 3 semanas o más de tratamiento.

Mecanismos de ITSL

Cuando los alérgenos entran en contacto con la mucosa oral, una pequeña cantidad del material alergénico se absorbe en la mucosa (el resto se deglute y se digiere, por lo que nunca llega a las células inmunocompetentes). La fracción que se retiene en la mucosa oral es captada por las células dendríticas (DC) que migran a los ganglios linfáticos regionales. Tanto los alérgenos estándar como los alergoides modificados químicamente persisten en la boca durante varias horas y aún se pueden identificar pequeñas cantidades en la cavidad oral hasta 20 horas después. En teoría, la absorción desde otras localizaciones distintas a la mucosa oral también podría contribuir al estímulo inmunológico de la ITSL, pero el beneficio clínico de los alérgenos administrados por vía oral y simplemente deglutidos sin un período de retención bajo la lengua es mínimo.

Los cambios inmunológicos asociados con una ITSL satisfactoria son similares a los observados con la ITSC (fig. 6-3). Entre ellos, hay que citar el aumento de la actividad supresora de los linfocitos T reguladores (Treg) que secretan IL-10, la supresión de los eosinófilos, mastocitos y basófilos, así como el cambio de isotipo de anticuerpos de IgE a IgG4. Los datos actuales sugieren que los linfocitos Treg productores de IL-10 son cruciales para los diversos cambios inducidos por la ITE. Una vez inducidos, la exposición crónica al alérgeno puede favorecer la expansión de los linfocitos Treg mediante la síntesis de IL-12 e IL-27. El reclutamiento de estas células hacia áreas de inflamación amplificará las respuestas locales de citocinas, incluidas la IL-12, IL-10 y TGF- β 1. La IL-12 desviará a todos los linfocitos Th2 y Th17 hacia el fenotipo Th1, mientras que la IL-10 suprime las respuestas Th2 y Th17 específicas de alérgeno, induce la IgG4 e inhibe el reclutamiento de los mastocitos, basófilos y eosinófilos. Por último, el TGF- β 1 bloquea la respuesta Th2 y disminuye la activación de los mastocitos y los eosinófilos. La investigación en esta área se ha centrado en la actualidad en la identificación de formas más eficaces de inducir Treg específicos de alérgeno, incluido el uso de adyuvantes inmunológicos apropiados.

La mayoría de estos fenómenos también se observan tras la ITSL (cuadro 6-5), aunque con cambios menores en la IgE específica, IgG específica y citocinas en comparación con los identificados en pacientes tratados mediante ITE inyectada⁸. La inducción de IgG4 específica de alérgeno es un hallazgo constante en la mayoría de los estudios sobre ITSL en los que se han utilizado dosis grandes de alérgeno, pero algunos estudios en los que se han descrito respuestas clínicas satisfactorias a la ITSL no han detectado ningún cambio en la IgE, IgG o IgG4 específicas de alérgeno. Esto puede reflejar en parte el momento en el que se realiza el análisis inmunológico respecto a la administración de la ITSL, pero aún quedan dudas sobre la relación entre los cambios de estos parámetros inmunológicos y la obtención de un beneficio clínico⁹.

Aunque existe un solapamiento considerable en las respuestas inmunitarias observadas en estudios individuales de ITSC e ITSL, se han observado algunas diferencias entre la ITE inyectada y sublingual. Debido a que no todos los fenómenos descritos tras la ITSC se producen después de la ITSL, es posible que se produzcan mecanismos diferentes o adicionales en la ITSL.

Efectos secundarios de la ITSL

La ITSL tiene un perfil mucho más seguro que la ITSC, pero los efectos secundarios locales son frecuentes, sobre todo la irritación local de la mucosa oral y, en ocasiones, una tumefacción local.

Cuadro 6-5 Mecanismos posibles de la inmunoterapia sublingual

- Inducción de anticuerpos IgG (bloqueantes)
- Reducción de IgE específica (largo plazo)
- Reducción del reclutamiento de células efectoras
- Alteración del equilibrio de citocinas de los linfocitos T colaboradores (cambio a Th1 de Th2)
- Anergia de los linfocitos T
- Supresión de los linfocitos B
- Aumento de la función de los linfocitos T reguladores (Treg)

Las reacciones sistémicas son excepcionales, pero se aconseja tener precaución en los pacientes que hayan experimentado efectos secundarios con otras formas de ITE. Los efectos secundarios locales se atenúan con el uso repetido y pocas veces obligan a interrumpir el tratamiento. Para evitar una interrupción innecesaria, se debería supervisar a los pacientes cuando tomen las primeras dosis. Esto permite explicar cualquier efecto secundario y comentar la historia natural.

Eficacia de la ITSL

Varios ensayos clínicos bien realizados han demostrado una reducción del 30-40% de las puntuaciones en las escalas de síntomas y del uso de fármacos de rescate en pacientes con rinitis alérgica estacional tras la ITSL. En general, los ensayos muestran que los beneficios clínicamente significativos se logran en el primer año de ITSL, pero la magnitud del beneficio no aumenta mucho en el 2.º y 3.º años. Sin embargo, es probable que el 2.º y 3.º años de ITSL contribuyan a la duración global de la respuesta, que se prolonga durante al menos 2 años después de 3 años de tratamiento en ensayos clínicos controlados con placebo (fig. 6-4), lo que respalda los datos de estudios clínicos abiertos, en los que los beneficios se mantienen durante al menos 7 años después de interrumpir la ITSL. Los beneficios duraderos parecen ser más probables en los pacientes con síntomas más graves en el momento del reclutamiento.

La ITSL con comprimidos de polen de gramíneas también se ha estudiado en niños y adolescentes, tanto en Europa como en Norteamérica. Estos comprimidos se toleraron bien, y los niveles de beneficio alcanzado fueron comparables con los observados en adultos. Estos resultados positivos para los comprimidos de polen de gramíneas contrastan con estudios pediátricos anteriores en los que no se observó beneficio con la ITE con polen de gramíneas, administrada en forma de preparaciones líquidas (gotas). Sigue sin estar claro si estos resultados discordantes reflejan la forma de administración de la ITSL (gotas frente a comprimidos) o quizá una afectación menos grave en el grupo de niños (la ITSL parece tener un impacto mayor en pacientes con síntomas más intensos).

La ITSL se ha evaluado de forma más exhaustiva en la alergia al polen de gramíneas, pero se están desarrollando terapias basadas en comprimidos para la alergia al polen de árboles, a APD y a caspa animal. Las primeras formas de ITSL, en pequeños estudios donde se utilizaron preparaciones líquidas (gotas), demostraron un cierto beneficio clínico con efectos inmunológicos similares a los de la ITSC y de la ITSL con polen de gramíneas. La alergia a los ácaros del polvo doméstico es una prioridad para el desarrollo de terapias futuras, pero hasta el momento la mayoría de los ensayos han sido pequeños y deben interpretarse con cautela. Sin embargo, debería señalarse que la ITSL para APD fue ineficaz en un estudio realizado en niños holandeses en atención primaria. Sigue sin estar claro si esta falta de efecto se debe al tipo de preparación utilizada para la ITSL o al nivel relativamente leve de síntomas en esta población de estudio particular. Tomando todo esto en cuenta, está claro que se necesitan más estudios a gran escala controlados con placebo en grupos de pacientes bien definidos antes de que se pueda recomendar la ITSL para la alergia a APD.

ITSL para el asma

La mayoría de los ensayos clínicos han evaluado su eficacia en la rinitis alérgica. Algunos de los estudios incluyeron pacientes con asma y la ITSL parece reducir los síntomas de asma y las puntuaciones en las escalas de fármacos tras 2 años de tratamiento. Aunque esto es prometedor,

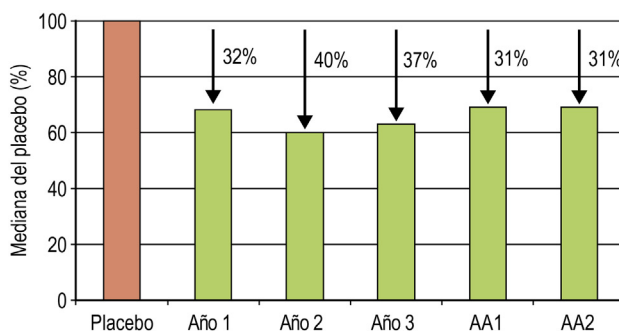


Figura 6-4 Eficacia de los comprimidos sublinguales de alérgeno sobre los síntomas de rinitis a lo largo de 3 años de tratamiento y 2 años adicionales (AA) de administración de placebo. (Adaptada de Durham SR y cols. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:717-725.)

se necesitan datos más sólidos procedentes de estudios amplios con medidas de resultado bien definidas para el asma. La ITSL se recomienda actualmente para pacientes con rinitis alérgica, con o sin asma, pero en la actualidad no se aconseja específicamente para el tratamiento del asma.

Duración del tratamiento

Una cuestión clave a la hora de decidir si se usa la ITSL es cuánto tiempo durarán los beneficios de la terapia después del período de tratamiento. Mantener los ensayos de tipo doble ciego durante años después de finalizar el tratamiento es muy difícil¹⁰, tanto para los investigadores como para los participantes del grupo control, que tienen que estar varios años sin tratamiento para responder adecuadamente a la pregunta. La evidencia del seguimiento a largo plazo de un tratamiento de tipo no ciego ha demostrado que cuanto más dura el tratamiento, más tiempo persisten los beneficios. Una ITSL durante 5 años proporcionó beneficios durante al menos 7 años, mientras que el beneficio de una ITSL durante 3-4 años pareció desaparecer más deprisa. Los estudios controlados con placebo y de tipo doble ciego recientes se continuaron durante 2 años después de completar el tratamiento y mostraron una respuesta duradera, pero parece improbable lograr un seguimiento a más largo plazo. Por desgracia, un análisis de coste-beneficio preciso requiere una estimación de la duración del efecto terapéutico, por lo que la falta de datos a largo plazo sigue siendo un problema para los responsables de diseñar políticas y también para los fabricantes.

Efectos de la ITSL sobre la historia natural de la enfermedad alérgica

Como ya se ha comentado antes, existe un interés considerable acerca de la posibilidad de que la ITE pueda modificar la evolución de la enfermedad alérgica. Si se demostrase, este efecto alteraría el argumento económico a favor de la ITE, porque a los costes del tratamiento podrían restarse los costes de la afección futura que se ha evitado. Se han presentado datos en dos áreas: prevención de nuevas sensibilizaciones y prevención del asma. Al igual que sucede con la ITSC, los niños atópicos tratados con ITSL adquieren pocas sensibilidades en un plazo de 3 años, en comparación con los niños no tratados. La ITSL también parece capaz de prevenir que los niños con rinitis desarrollen asma. En un estudio de 3 años, 18 niños de un grupo control de 44 desarrollaron asma frente a tan solo 8 de 45 niños tratados con ITSL (fig. 6-5). Se está realizando un ensayo clínico más formal de este concepto, cuyos resultados se publicarán en unos años.

Por consiguiente, tanto la ITSC como la ITSL parecen modificar la evolución de la enfermedad alérgica, al reducir la incidencia de nuevas sensibilizaciones, evitar el desarrollo de asma clínica y/o acelerar su resolución. El mecanismo sigue sin estar claro, pero es probable que implique una combinación de efectos inmunológicos y cambios distales de la estructura y función de las vías respiratorias de pequeño calibre. Se necesitan datos de mayor calidad pero, si se confirman, estos efectos modificadores de la enfermedad y preventivos tendrían un impacto fundamental en cualquier análisis de coste-beneficio.

Seguridad y rentabilidad de la ITSL

Uno de los principales estímulos para el desarrollo de la ITSL fue la concienciación sobre los riesgos asociados a la ITSC. Aunque la ITE suele ser bastante segura en pacientes sin asma, en

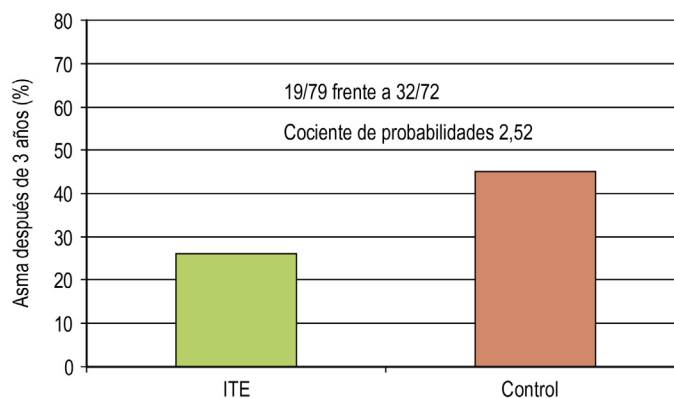


Figura 6-5 La ITE para el polen reduce el asma en niños con rinitis alérgica estacional. (Adaptada de Möller y cols. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:251-256.)

ocasiones se producen efectos adversos graves, si bien es excepcional que sean mortales. En la mayoría de las publicaciones, la tasa de reacciones sistémicas serias en pacientes con rinitis es de 1 de cada 500 inyecciones. En la mayoría de los ensayos clínicos sobre ITSL se han descrito efectos secundarios locales, sobre todo prurito de la boca y el paladar, pero ha habido pocos efectos secundarios sistémicos graves. Desde que se comercializan las preparaciones de ITSL, se ha descrito un pequeño número de efectos adversos graves, sobre todo en pacientes que ya han presentado problemas con la ITSC convencional. Estos episodios no han sido presenciados por personal médico, por lo que persisten ciertas dudas sobre su naturaleza precisa. Sin embargo, es evidente que se requiere una cierta precaución si se va a administrar ITSL a estos pacientes. La primera dosis de ITSL debería tomarse normalmente en la consulta del médico, sobre todo en el caso de los pacientes que hayan tenido problemas previos con la ITSC. En algunas series, hasta el 11,6% de los pacientes han presentado sibilancias o empeoramiento de los síntomas nasales una o más ocasiones después de una dosis de ITSL, aunque la frecuencia global de reacciones adversas sistémicas solo fue de 1 de cada 3.000 dosis.

No podemos hablar sobre nuevas opciones terapéuticas sin plantear los aspectos económicos. La rinoconjuntivitis es una afección frecuente, y los tratamientos estándar, como los antihistamínicos, e incluso los corticoides nasales, son relativamente baratos en comparación con las formas de ITE. La ITSL proporciona mejorías que no pueden lograrse con la farmacoterapia estándar, pero es relativamente cara en comparación con el tratamiento antihistamínico, que se ajusta según los síntomas. El análisis de rentabilidad requiere hacer suposiciones sobre la duración probable de los beneficios y del período durante el que tendrá un impacto económico relevante. Se ha presentado una cierta evidencia sobre la rentabilidad, que indica un coste de 13.000-18.000 euros (17.000-25.000 dólares) por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado. El beneficio consistía en reducciones de la medicación de rescate y en menos horas laborales perdidas (pérdida de productividad). El análisis utilizó un horizonte de 9 años y asumió que el beneficio clínico logrado en los primeros años de tratamiento se mantendría después. Basándose en esto, la ITSL con comprimidos podría considerarse rentable a los precios actuales en comparación con los umbrales estándar aplicados por los organismos reguladores actuales^{6,7}.

En resumen, se ha presentado un análisis de rentabilidad favorable, aunque esto no ha convencido a todos los sistemas de salud. Las vacunas de ITSL son relativamente caras, sobre todo comparadas con el tratamiento farmacológico estándar, por lo que la ITSL debe dirigirse a pacientes con una enfermedad significativa.

OTROS POSIBLES MODOS DE ADMINISTRACIÓN

Vía intralinfática

Dado que se cree que la ITE actúa a través de un efecto sobre los linfocitos T, parece lógico aplicar el alérgeno directamente en los ganglios linfáticos. La respuesta clínica e inmunológica a tres inyecciones de extracto de polen de gramíneas en un ganglio linfático inguinal se ha comparado con la ITSL usando el mismo extracto durante un período de 3 años en 112 pacientes sensibles a las gramíneas. La dosis total por la vía intralinfática fue menor de 1/1.000 de la administrada por inyección subcutánea. Las reacciones sistémicas fueron menos frecuentes y menos graves con la inyección intralinfática. Se observó un incremento más rápido de la tolerancia a la provocación intranasal con extracto de polen de gramíneas en el grupo intralinfático, y después de 3 años, los resultados clínicos e inmunológicos fueron idénticos en ambos grupos. Se necesitan estudios que confirmen estos datos, pero la inmunoterapia intralinfática tiene varias características atractivas: utiliza extractos aprobados actualmente, se pueden administrar mezclas multialérgicas y no requeriría un programa de desarrollo caro para lograr su aprobación.

EXTRACTOS ALERGÉNICOS MODIFICADOS Y ADYUVANTES (cuadro 6-6)

Un importante inconveniente de la ITE convencional es la considerable inversión de tiempo y dinero que se requiere por parte del paciente para lograr y mantener unas dosis eficaces de extracto alérgico. Para resolver esto, los alergólogos empezaron a experimentar hace más de 60 años con modos para enlentecer la absorción del alérgeno a partir del sitio de inyección, con el fin de disminuir el número de inyecciones necesarias y/o para mejorar la seguridad. Se han

Cuadro 6-6 Modificaciones a los extractos alérgenos y vías de administración*

- Preparaciones de liberación prolongada
 - Adsorción de aluminio
 - Adsorción de tirosina
 - Encapsulados en liposomas
- Alergoïdes
- Tecnología recombinante
 - Alérgenos mayores no modificados
 - Alérgenos mayores mutados o eliminados
 - Péptidos del epítipo del linfocito T
- Estimulación del receptor tipo Toll
 - Monofosforil lípido A 3-desacetilado
 - CpG (tipo A y tipo B): combinado con alérgeno o administrado sin alérgeno
- Intralinfática
- Transcutánea
- Transmucosa
 - Oral
 - Intranasal
 - Sublingual

*En uso clínico o en fase de investigación

probado varias preparaciones de liberación prolongada: la precipitación con aluminio reduce el riesgo de efectos secundarios sistémicos, pero todos los ensayos con vacunas modificadas han demostrado que se requieren 3 años de tratamiento para lograr la máxima eficacia.

Se han probado varios adyuvantes para aumentar el efecto inmunológico de una cantidad determinada de alérgeno. Dos de ellos consistieron en la estimulación de los receptores tipo Toll (TLR), que son receptores de la superficie celular que reconocen patrones moleculares presentes con frecuencia en bacterias y virus. Cuando los alérgenos se administran junto con la estimulación del TLR, el efecto inmunológico se modifica, desviando la respuesta hacia un patrón Th1. Las regiones de ADN CpG no metilados estimulan el TLR9, mientras que los lipopolisacáridos y un derivado (monofosforil lípido A, MPL) estimulan el TLR4. Los estudios de ITE en los que se ha usado el MPL como adyuvante han demostrado que se lograba la eficacia clínica después de tan solo cuatro inyecciones, pero se requieren más datos de duración antes de que esto pueda adoptarse en un uso rutinario. La inmunoestimulación con secuencias de ADN que contienen CpG se ha evaluado en la alergia a la ambrosía y a los ácaros del polvo doméstico. Los ensayos iniciales fueron prometedores, aunque los estudios posteriores con ambrosía han mostrado una eficacia menor.

Las proteínas alérgicas pueden unirse mediante puentes cruzados con formaldehído o con glutaraldehído para producir moléculas más grandes, que son menos capaces de reaccionar con anticuerpos IgE. Estos extractos alérgicos se denominan «alergoides» y han demostrado ser eficaces en ensayos clínicos, aunque su uso clínico ha sido limitado en Estados Unidos. En cambio, los alergoides se han popularizado en Europa, lo que ha permitido regímenes de incremento de dosis rápidos y la administración de grandes cantidades de alérgenos en menos inyecciones. La encapsulación de extractos alérgicos no modificados de ácaros del polvo doméstico en liposomas también se ha investigado. Los liposomas son vesículas lipídicas formadas por una o más bicapas fosfolipídicas que atrapan el extracto hidrosoluble en su compartimento acuoso interno. Son biodegradables y estables, y prolongan la semivida del fármaco, a la vez que actúan como un adyuvante, induciendo una respuesta Th1. La eficacia clínica de esta estrategia no se ha confirmado hasta el momento.

Vacunas alérgicas recombinantes

En teoría, la tecnología recombinante ofrece la posibilidad de mejorar la estandarización y la seguridad de la ITE alérgica. La mayoría de los componentes clave de los alérgenos inhalados se han identificado, clonado, secuenciado y expresado en varios sistemas. Esto permite la producción de cantidades prácticamente ilimitadas de proteínas alérgicas, proteínas mutadas, o de fragmentos de proteínas alérgicas.

Alérgenos no modificados

Se han realizado varios ensayos de ITE con alérgenos mayores purificados no modificados. Hasta el momento, los ensayos han demostrado su eficacia, pero no una auténtica superioridad

respecto a la ITE estándar. En teoría las vacunas de ITE podrían personalizarse en función del patrón de reacción serológico del individuo, pero esta estrategia suscita cuestiones reguladoras incómodas, que aún no han obtenido respuesta.

Péptidos

Debido a que se sabe que la respuesta clínica a la inmunoterapia alérgica parece implicar la inducción de ausencia de respuesta de los linfocitos T, debería ser posible tratar a pacientes con péptidos derivados del alérgeno (epítomos activadores de linfocitos T), que no reaccionen con anticuerpos IgE y, por tanto, que no causen efectos secundarios sistémicos. Los ensayos clínicos de vacunas peptídicas para la alergia a la ambrosía y al gato han demostrado una cierta reducción de los síntomas en comparación con el placebo, y se están realizando ensayos para la alergia al polen de gramíneas y árboles, pero este proyecto aún está en fase de desarrollo y es improbable que llegue al mercado en los próximos 5 años.

Alérgenos modificados

Mediante modificación genética se pueden producir variantes hipoalérgicas de proteínas alérgicas, que pueden reducir el riesgo de efectos secundarios mediados por IgE, pero permitiendo que persistan los efectos de los linfocitos T. Esa estrategia se ha estudiado sobre todo para el polen de abedul. Otros alérgenos modificados genéticamente que se han descrito en artículos son las moléculas híbridas derivadas de ácaros del polvo doméstico, hierba timotea y caspa de gato.

EL FUTURO DE LA ITSL

Los avances futuros de la ITSL pueden adoptar varias formas, incluidos los mucoadhesivos, alergoides, adyuvantes y nuevos alérgenos (látex, alimentos). La llegada del alérgeno a la mucosa puede mejorarse creando formulaciones que se adhieran mejor a la mucosa y que lleven la cantidad necesaria del alérgeno con más eficacia. Estos mucoadhesivos podrían permitir la administración de cantidades menores de alérgenos, lo que reduciría el riesgo de efectos adversos locales y de reacciones adversas. La eficiencia de la ITSL también podría mejorarse con la presencia más persistente del alérgeno. Los datos experimentales de modelos murinos son prometedores, pero esta estrategia aún debe evaluarse en el ser humano.

Al igual que sucede en la ITSC, puede que sea posible utilizar alérgenos modificados. Por ejemplo, los alergoides, que conservan la capacidad de estimular los linfocitos T a la vez que presentan una unión reducida a la IgE. Esto debería reducir los efectos secundarios y se ha evaluado en pacientes con alergia al polen de gramíneas, en quienes parece ser eficaz, tanto cuando se administra durante todo el año como en un uso preestacional. Los adyuvantes que inducen selectivamente la IL-10 también podrían aumentar la eficacia de las vacunas de ITSL. Una combinación de dexametasona y 1,25-dihidroxitamina D₃ se ha evaluado en modelos y se ha comprobado que induce la producción de IL-10 por células dendríticas humanas y murinas, lo que provoca la diferenciación de linfocitos vírgenes CD4⁺ hacia un perfil Treg. Otro adyuvante, *Lactobacillus plantarum*, desvía los linfocitos T hacia un patrón mixto Th1/Treg. Ambos adyuvantes han aumentado la eficacia de la ITSL en un modelo murino de asma.

CONCLUSIONES

La inmunoterapia alérgica se ha utilizado con mínimas modificaciones durante más de 100 años. Se ha confirmado reiteradamente la eficacia clínica de unas dosis adecuadas en los pacientes apropiados tanto para la rinitis alérgica como para el asma bronquial. El tratamiento por la vía sublingual es cada vez más popular. La ITSL parece ser tan eficaz como la ITSC para la rinitis alérgica y es indudablemente más cómoda para los pacientes. Los mecanismos precisos de la acción de la ITE aún no están claros. Tanto la ITSC como la ITSL se asocian con la inducción de linfocitos T reguladores, con la expresión de IL-10 y de TGF-β1, así como con la secreción de IgG4 específica de alérgeno. La principal amenaza para el uso futuro de la ITSC y la ITSL es la falta de datos exhaustivos de rentabilidad, que cada vez son más requeridos por las autoridades sanitarias para decidir qué tratamientos financiar. Los avances futuros incluirán una gama más amplia de alérgenos, adaptaciones con mucoadhesivos y adyuvantes para mejorar la respuesta inmunológica, así como investigaciones sobre la duración de las respuestas para determinar la rentabilidad.

Además de confirmar la eficacia primaria, los ensayos clínicos de ITSC y de ITSL han demostrado tener un efecto beneficioso persistente después de interrumpir la inmunoterapia. Estos hallazgos sugieren que la inmunoterapia puede utilizarse de forma más generalizada. La mayor utilización se vería facilitada por extractos alternativos y por mejores métodos de administración, que aumentarían la seguridad y la comodidad de la ITE para el paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Frew AJ. Hundred years of immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1221-5.
2. Frew AJ, Powell RJ, Corrigan CJ, et al. Clinical efficacy and safety of specific allergy vaccination with Alutard Grass in seasonal allergic rhinoconjunctivitis: a large-scale randomised double-blind placebo-controlled multicentre study (UKIS – The UK Immunotherapy Study). *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:319-25.
3. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(8). CD001186.
4. Cox L, Nelson H, Lockey R. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:S1-55.
5. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect on seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007;62:943-8.
6. Hankin CS, Cox L, Lang D, et al. Allergen immunotherapy and health care cost benefits for children with allergic rhinitis: a large-scale, retrospective, matched cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:79-85.
7. Bachert C, Vestenbaek U, Christensen J, et al. Cost-effectiveness of grass allergen tablet (Grazax) for the prevention of seasonal grass pollen induced rhinoconjunctivitis: a Northern European perspective. *Clin Exp Allergy* 2007;37:772-9.
8. Bohle B, Kinaciyan T, Gerstmayr M, et al. Sublingual immunotherapy induces IL-10-producing T regulatory cells, allergen-specific T-cell tolerance, and immune deviation. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:707-13.
9. Novak N, Bieber T, Allam JP. Immunologic mechanisms of sublingual allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2011;66:733-9.
10. Durham SR, Emminger W, Kapp A, et al. SQ-standardized sublingual grass immuno-therapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:717-25.

Asma

Stephen T. Holgate y Mike Thomas

ESQUEMA DEL CAPÍTULO

<p>INTRODUCCIÓN Y GENERALIDADES</p> <ul style="list-style-type: none"> Antecedentes Diagnóstico Inflamación y remodelación de la vía respiratoria Tratamiento Prevalencia e impacto del asma <p>PERSPECTIVA HISTÓRICA</p> <p>EPIDEMIOLOGÍA</p> <ul style="list-style-type: none"> Incidencia Prevalencia Tendencias cambiantes <p>PATOGENIA Y ETIOLOGÍA</p> <ul style="list-style-type: none"> Cambios inflamatorios Cambios estructurales y remodelación de la vía respiratoria Factores inmunológicos Genética y epigenética <p>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FENOTIPOS DE ASMA</p> <ul style="list-style-type: none"> Fenotipos de asma en adultos Fenotipos en la infancia <p>EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO</p> <p>Diagnóstico en adultos</p> <ul style="list-style-type: none"> Factores de riesgo Anamnesis y exploración Función respiratoria Hiperreactividad bronquial (HRB) Determinación del estatus alérgico Evaluación de la inflamación de la vía respiratoria Pruebas de imagen <p>Diagnóstico del asma en contextos específicos</p> <ul style="list-style-type: none"> Asma ocupacional Asma en ancianos Asma en deportistas Afecciones que pueden simular el asma <p>Diagnóstico en la infancia</p> <ul style="list-style-type: none"> Anamnesis y exploración Estudios radiográficos Pruebas de función respiratoria Evaluación de laboratorio <p>Monitorización del asma</p> <ul style="list-style-type: none"> Gravedad Control de los síntomas Exacerbaciones Calidad de vida relacionada con el asma 	<ul style="list-style-type: none"> Función respiratoria Uso de medicación de rescate Cumplimiento de la medicación habitual y técnica del inhalador Plan de acción personal contra el asma <p>TRATAMIENTO DEL ASMA</p> <p>Tratamiento a largo plazo en adultos</p> <ul style="list-style-type: none"> Control de los factores ambientales Enfermedades concurrentes <p>Tratamiento farmacológico en adultos</p> <ul style="list-style-type: none"> Fármacos para el alivio rápido Fármacos para el control a largo plazo <p>Estrategia escalonada para el tratamiento del asma</p> <ul style="list-style-type: none"> Asma intermitente Asma persistente <p>Tratamiento del asma en lactantes y niños</p> <p>Tratamiento no farmacológico en la infancia</p> <ul style="list-style-type: none"> Control ambiental Factores psicosociales <p>Educación sobre el asma</p> <ul style="list-style-type: none"> Tratamiento farmacológico en niños <p>ASMA AGUDA Y DERIVACIÓN PARA ASISTENCIA HOSPITALARIA</p> <p>Introducción</p> <p>Evaluación</p> <p>Tratamiento</p> <ul style="list-style-type: none"> Adultos: tratamiento domiciliario de la exacerbación asmática Adultos: asistencia hospitalaria y en urgencias <p>Asistencia después de la hospitalización y visitas a urgencias</p> <p>Tratamiento de las exacerbaciones en la infancia</p> <p>Tratamiento domiciliario</p> <p>Tratamiento en la consulta o en urgencias en la infancia</p> <p>Tratamiento hospitalario en la infancia</p> <p>Asistencia post-hospitalaria</p> <p>CONCLUSIONES</p> <p>Diagnóstico y monitorización del asma</p> <p>Tratamiento del asma</p> <ul style="list-style-type: none"> Mejor uso de los tratamientos actuales Nuevos tratamientos <p>Prevención</p>
---	---

RESUMEN

El asma es un síndrome clínico frecuente pero complejo que afecta a personas de todas las edades. Se caracteriza por una obstrucción variable del flujo aéreo, hiperreactividad bronquial e inflamación de las vías respiratorias y se manifiesta en forma de fenotipos variables. Los síntomas de asma son inespecíficos y el diagnóstico puede que no sea sencillo en los contextos extrahospitalarios. Algunos pacientes presentan exacerbaciones episódicas (ataques de asma), sobre todo si el tratamiento es insuficiente. La espirometría se utiliza para demostrar la obstrucción del flujo aéreo y los medidores de flujo espiratorio máximo (FEM) portátiles para demostrar la obstrucción variable del flujo aéreo. Los síntomas y la limitación del flujo aéreo varían entre los pacientes y a lo largo del tiempo, bien de forma espontánea o bien en respuesta a desencadenantes (como alérgenos e infección viral), o debido al tratamiento. Se recomienda un tratamiento escalonado, con un incremento del mismo si el control es inadecuado, o una disminución cuando el asma esté estable. Los corticoides inhalados (CI) de forma habitual son el tratamiento primario del asma persistente y los broncodilatadores inhalados se usan como medicación de rescate. La mayoría de los pacientes tienen un control inadecuado del asma por diversos motivos, entre los que se incluye la enfermedad grave, un tratamiento inadecuado o ineficaz, el incumplimiento terapéutico y los efectos de las enfermedades concurrentes.

PALABRAS CLAVE

Asma
Atención primaria
Broncodilatador
Corticoide inhalado
Disnea
Exacerbación
Fenotipo
Inflamación
Sibilancias
Tos

CONCEPTOS CLAVE

- El asma es un síndrome clínico frecuente pero complejo que afecta a personas de todas las edades. Se caracteriza por una obstrucción variable del flujo aéreo, hiperreactividad bronquial e inflamación de la vía respiratoria, y se manifiesta en forma de fenotipos variables.
 - Los síntomas de asma son inespecíficos y el diagnóstico puede que no sea sencillo en los contextos extrahospitalarios. La espirometría se utiliza para demostrar la obstrucción del flujo aéreo y los medidores de flujo espiratorio máximo (FEM) portátiles para demostrar la obstrucción variable del flujo aéreo.
 - Los síntomas y la limitación del flujo aéreo varían entre los pacientes y a lo largo del tiempo, bien de forma espontánea o bien en respuesta a desencadenantes (como alérgenos e infección viral), o debido al tratamiento.
 - Se recomienda un tratamiento escalonado, que puede incrementarse si el control es inadecuado, o disminuirse cuando el asma esté estable. Los corticoides inhalados (CI) usados de forma habitual son el tratamiento primario del asma persistente, y los broncodilatadores inhalados se usan como medicación de rescate.
 - La mayoría de los pacientes tienen un control inadecuado del asma por diversos motivos, entre los que se incluye la enfermedad grave, un tratamiento inadecuado o ineficaz, el incumplimiento terapéutico y los efectos de las enfermedades concurrentes.
-

INTRODUCCIÓN Y GENERALIDADES

Antecedentes

El asma es un síndrome clínico complejo que se caracteriza por una obstrucción variable del flujo aéreo, hiperreactividad bronquial (HRB) e inflamación celular. La Global Initiative in Asthma (GINA)¹ ha definido el asma como «*una enfermedad heterogénea, caracterizada habitualmente por inflamación de la vía respiratoria. Se define por la presencia de síntomas respiratorios como sibilancias, disnea, opresión torácica y tos que varían a lo largo del tiempo y de intensidad, junto con una limitación variable del flujo aéreo espiratorio*».

El asma es una enfermedad frecuente y potencialmente grave que afecta a un número estimado de 300 millones de personas de todas las edades a nivel mundial, con porcentajes del 1-18% de la población en distintos países; su incidencia es máxima en los países económicamente desarrollados^{2,3}. Supone una carga significativa para los pacientes, sus familias y comunidades, así como para la economía sanitaria⁴.

El asma provoca síntomas respiratorios variables y una limitación del flujo aéreo también variable, lo que ocasiona una alteración de la actividad y de la calidad de vida, así como, en ocasiones, reactivaciones episódicas («ataques de asma» o «exacerbaciones») que pueden motivar el uso de la atención sanitaria urgente, hospitalizaciones y, en raros casos, incluso el fallecimiento. Los síntomas clásicos de asma consisten en disnea, sibilancias, opresión torácica, expectoración y tos, sobre todo por la noche o a primera hora de la mañana. El asma puede manifestarse solo como tos crónica (asma con variante de tos) o como intolerancia al ejercicio.

Los síntomas y la limitación del flujo aéreo varían entre los pacientes y a lo largo del tiempo, bien de forma espontánea o bien en respuesta a desencadenantes, o debido al tratamiento. Aunque puede tratarse con tratamientos inhalados, orales y parenterales eficaces, no existe un tratamiento curativo. Por tanto, el asma supone una carga importante para los sistemas de salud, para las sociedades, debido a los costes del tratamiento y a la baja productividad, y para la vida personal y familiar. Dado que es una afección muy frecuente, la mayor parte del diagnóstico y del tratamiento tiene lugar en el contexto de atención primaria en los países más desarrollados económicamente, mientras que la atención especializada suele reservarse para los pacientes con enfermedad grave, con mal control o con incertidumbre diagnóstica.

Las vías respiratorias en personas con asma suelen mostrar una inflamación persistente, pero modificable con tratamiento, y presentan hiperreactividad (de la vía respiratoria) bronquial (HRB, es decir, aumento de la sensibilidad a los estímulos broncoconstrictores). La HRB se observa en todos los pacientes asmáticos sintomáticos⁵, puede aumentar tras las exposiciones a sensibilizantes y puede disminuir tras el tratamiento antiinflamatorio. La provocación del asma puede producirse por la interacción con diversos factores desencadenantes, incluidos alérgenos, irritantes transportados por el aire, infecciones respiratorias virales y exposición ocupacional.

Todos estos factores probablemente actúan a través de vías diferentes para producir el mismo resultado final: inflamación multicelular, HRB y obstrucción del flujo aéreo. La exposición a los desencadenantes puede causar broncoespasmo, síntomas respiratorios y ataques de asma, sobre todo en los pacientes con asma no controlado o tratado de forma insuficiente.

Diagnóstico

Los síntomas de asma son inespecíficos y se comparten con otras enfermedades respiratorias y no respiratorias, por lo que el diagnóstico puede no ser fácil. La inflamación de la vía respiratoria y la HRB son fundamentales para la definición del asma, pero en la actualidad pocas veces se evalúan en atención primaria. La espirometría se utiliza para demostrar la presencia y la reversibilidad de la obstrucción del flujo aéreo, y los medidores de flujo espiratorio máximo (FEM) portátiles pueden utilizarse para demostrar una obstrucción variable del flujo aéreo a lo largo de un período de tiempo (2-4 semanas). La obstrucción variable y reversible de la vía respiratoria es específica, pero poco sensible, para el diagnóstico de asma, pues la fisiología de la vía respiratoria puede ser normal en ausencia de desencadenantes asmáticos⁶. Aunque existe evidencia de un infradiagnóstico, basada en la presencia de síntomas y signos sugestivos en estudios poblacionales en personas sin diagnóstico de asma⁷, también hay cada vez más evidencia de que una minoría considerable de pacientes diagnosticados y tratados por asma en la comunidad no presentan signos objetivos de la enfermedad^{8,9}. Las pruebas funcionales respiratorias mediante espirometría y monitorización del FEM pueden realizarse en atención primaria, pero necesitan cumplir un elevado estándar de calidad. La función respiratoria puede ser difícil de medir en niños pequeños. Los criterios para el diagnóstico de asma deberían anotarse en la historia clínica, aunque a menudo esto no se hace.

Inflamación y remodelación de la vía respiratoria

La inflamación de la vía respiratoria es el principal mecanismo del asma y la principal diana del tratamiento. Las características típicas de la inflamación de la vía respiratoria son el aumento de los eosinófilos, mastocitos y linfocitos, así como un predominio de linfocitos T cooperadores (linfocitos Th2), que producen mediadores como la interleucina-3 (IL-3), IL-4, IL-13 y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF). Sin embargo, algunos pacientes presentan distintos patrones de inflamación, como bronquitis neutrofílica o, con menos frecuencia, pocas células inflamatorias (fenotipo paucigranulocítico)¹⁰.

El asma se caracteriza por cambios estructurales de la vía respiratoria que pueden preceder al desarrollo de la enfermedad, como lesión epitelial, fibrosis subepitelial, aumento de la vascularización de la vía respiratoria e incremento de la masa de músculo liso¹¹. La hipersecreción de moco se asocia con un aumento del número de glándulas secretoras y de células caliciformes.

Tratamiento

Se suele aplicar una estrategia escalonada al tratamiento y se recomienda en las directrices^{12,13}, basándose en la eficacia, seguridad, coste y disponibilidad de la medicación. Se aumenta un escalón del tratamiento en los pacientes en quienes no se logra el control, y se reduce después de un período (p. ej., 3-6 meses) de control completo. El tratamiento «controlador» habitual con corticoides inhalados (CI) se recomienda para la mayoría de los pacientes, para el control de los síntomas y la reducción del riesgo. Los broncodilatadores inhalados de acción corta se administran como medicación de «rescate» para revertir temporalmente el broncoespasmo, por lo general en forma de β_2 -agonistas inhalados de acción corta. En los pacientes que no logran el control con dosis estándar de CI, se pueden añadir broncodilatadores de acción prolongada (por lo general, β_2 -agonistas de acción prolongada [LABA, de *long-acting β_2 -agonists*]) a los CI, a menudo en forma de un inhalador combinado CI-LABA en dosis fija. Se pueden utilizar otros tratamientos adicionales en pacientes que no logran el control, como los antagonistas del receptor de leucotrieno (LTRA, de *leukotriene receptor antagonists*), teofilinas, y antagonistas colinérgicos antimuscarínicos de acción prolongada (LAMA, de *long-acting antimuscarinic cholinergic antagonists*). Entre los nuevos tratamientos para grupos específicos de pacientes con asma difícil de controlar, hay que citar los anticuerpos monoclonales parenterales dirigidos a diferentes partes de la compleja vía inflamatoria (p. ej., anti-IgE).

Prevalencia e impacto del asma

La prevalencia del asma ha oscilado del 3% al 5% en países en vías de desarrollo a más del 20% en países desarrollados. La enfermedad afecta a personas de cualquier edad. Los años de vida ajustados por discapacidad perdidos debidos al asma se estiman en 15 millones al año, lo que supone el 1%

de toda la alteración global de la salud y es similar al impacto de la diabetes, la cirrosis hepática y la esquizofrenia. Aunque en algunos países se ha descrito una reducción de las hospitalizaciones y los fallecimientos en los últimos años, en muchos países económicamente desarrollados, las mejoras observadas en las últimas décadas del siglo pasado se han atenuado en el nuevo milenio. La prevalencia del asma está en aumento en muchos países en vías de desarrollo. En ensayos clínicos, la mayoría de los pacientes pueden lograr un nivel de control elevado¹⁴, aunque los estudios muestran de forma reiterada que, en la «vida real», la mayoría de los pacientes siguen presentando unos niveles significativos de síntomas y pueden tener ataques de asma¹⁵. Esto se relaciona en ocasiones con una enfermedad biológicamente grave y refractaria al tratamiento, pero es más frecuente que se relacione con factores conductuales evitables, como una escasa respuesta al tratamiento, una mala técnica de uso de los inhaladores, o con enfermedades concurrentes no tratadas. En una revisión británica reciente sobre mortalidad por asma, se describió la existencia de factores prevenibles en la mayoría de los casos¹⁶.

PERSPECTIVA HISTÓRICA

Aunque en un principio se consideró una enfermedad debida a broncoespasmo y se trataba exclusivamente con broncodilatadores, el sobreuso de broncodilatadores β -agonistas inhalados en las décadas de 1970 y 1980, junto con un aumento asociado de la mortalidad, motivó que la enfermedad pasase a considerarse una inflamación de la vía respiratoria en personas genéticamente susceptibles, secundaria a exposiciones ambientales sobre todo a alérgenos inhalados e infecciones virales. Las características variables del asma han dado lugar al concepto de subtipos diferentes (fenotipos) con historias naturales distintas a lo largo de la vida y con diferentes respuestas a las intervenciones terapéuticas. El asma de tipo alérgico suele acompañarse de otras manifestaciones alérgicas, como rinitis alérgica y dermatitis atópica (DA).

EPIDEMIOLOGÍA

El asma (fig. 7-1) suele comenzar en la primera infancia, aunque puede remitir después (recidiva en ocasiones en la vida adulta). El 95% de las personas asmáticas tienen su primer episodio de sibilancias antes de los 6 años. El asma de inicio en la vida adulta es menos frecuente y debería hacer sospechar un asma ocupacional (v. después). El asma de inicio en la vida adulta es más frecuente en las mujeres y se asocia con una obstrucción más persistente del flujo aéreo, una ausencia de asociación con la atopia y un peor pronóstico¹⁷.

Las sibilancias en las primeras etapas de la vida suelen remitir, pero el asma que dura hasta la vida adulta es probable que sea persistente. El asma es más frecuente en niños que en niñas, pero es más habitual en mujeres que en varones. El cambio de incidencia en función del sexo se produce en la adolescencia. La frecuencia del asma ha aumentado en todas las edades en las últimas décadas, en paralelo a unos incrementos similares de la sensibilización y las enfermedades alérgicas, como la dermatitis atópica y la rinitis alérgica. Se asocia con estilos de vida occidentales y la prevalencia aumenta cuando las poblaciones adoptan estos estilos de vida y se urbanizan. En total, 250.000 personas fallecen anualmente por asma, lo que supone una de cada 250 muertes en todo el mundo.

Incidencia

En la actualidad, no hay determinaciones internacionales de la incidencia del asma, ni del riesgo de desarrollar asma en un momento específico. En un estudio estadounidense, se observó que la incidencia de asma en el primer año de vida era del 3%, con una disminución posterior al 0,9% y luego al 0,1% en el grupo de edad de 1-4 años y en mayores de 15 años, respectivamente. En un estudio de cohortes de Nueva Zelanda, se describió que, a los 9 años, el 27% de todos los niños tenían antecedentes de al menos un episodio de sibilancias y el 4,2% recibían tratamiento para el asma. Estas cifras son similares en estudios de cohortes de Estados Unidos y Australia^{18,19}; en conjunto, el número de primeros episodios de sibilancias era máximo en el primer año y se estabilizaba en la adolescencia.

El asma de inicio en la edad adulta es infrecuente, con una incidencia estimada de 4,6 casos por 1.000 personas-años en mujeres y 3,6 en varones.

Prevalencia

Debido a la naturaleza intermitente del asma, las sibilancias en cualquier momento de los 12 meses previos suelen utilizarse para definir el asma. La identificación de distintos fenotipos

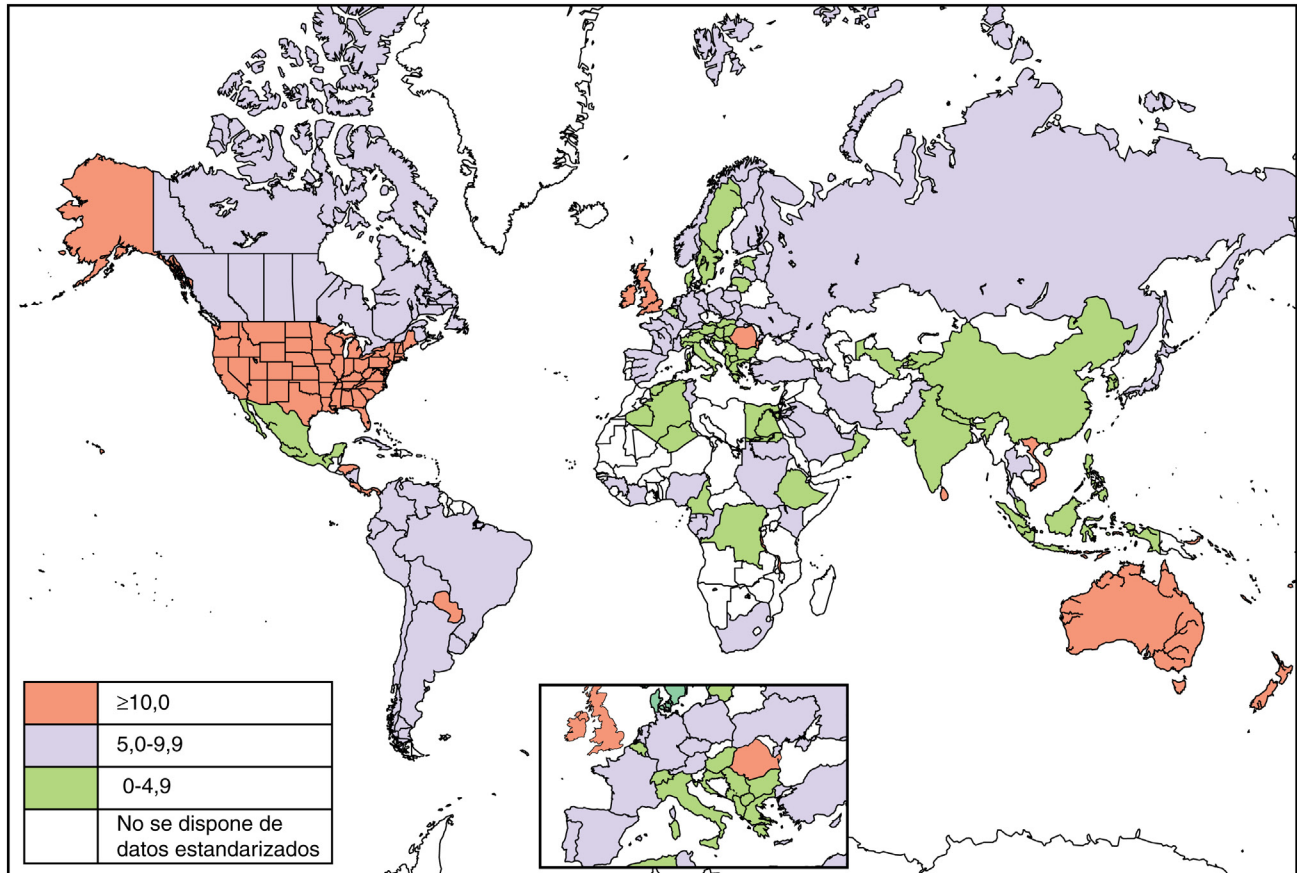


Figura 7-1 Mapa del mundo de la prevalencia del asma actual en niños de 13-14 años. Mapa proporcionado por Richard Beasley. Los datos se basan en el estudio ISAAC III³. La prevalencia de asma actual en el grupo de 13-14 años se estima en el 50% de la prevalencia de sibilancias auto notificadas en los 12 meses previos. (De la Global Initiative For Asthma, Online Appendix, Global Strategy For Asthma Management and Prevention, Revised 2014.)

de sibilancias, en particular en los niños más pequeños, dificulta el establecimiento de un diagnóstico definitivo de asma. En el International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), se describió que la prevalencia de síntomas durante 12 meses oscilaba del 3-5% en países como Indonesia, China y Grecia, a más del 20% en Canadá, Australia, Nueva Zelanda y Reino Unido²⁰. La prevalencia de asma infantil en los países occidentales se mantenía estable o disminuía ligeramente en los 7 años transcurridos entre los estudios ISAAC, pero aumentaba en muchos países no occidentales con baja prevalencia. La meseta en los países occidentales puede deberse a que la población había alcanzado su potencial genético: todos los niños predispuestos a desarrollar asma ya lo presentaban. El aumento en los países de baja prevalencia se produce a medida que la economía se desarrolla y los países se «occidentalizan». Se necesitan más investigaciones para comprender los mecanismos subyacentes a los cambios de la prevalencia, como la alteración de la colonización microbiana del pulmón y el tracto gastrointestinal, las distintas exposiciones a sustancias químicas y contaminantes ambientales, así como las diferentes dietas asociadas a los estilos de vida occidentales. En los países desarrollados, existe una asociación estrecha entre la sensibilización alérgica en las primeras etapas de la vida y el asma infantil¹⁸, pero no en muchos países en vías de desarrollo, donde el asma no atópica puede predominar²¹.

Tendencias cambiantes

La prevalencia del asma está aumentando en muchos países. La proporción de niños estadounidenses de hasta 17 años con asma en un período de 12 meses aumentó del 3,6% en 1980 al 7,5% en 1995. La prevalencia de asma en EE.UU. ha aumentado del 8,7% en 2001 al 9,6% en 2009. Los niños presentan una prevalencia elevada hasta los 17 años, pero a partir de esa edad la prevalencia es mayor en niñas. Los niños de ascendencia nativa americana o de Alaska tienen

una prevalencia de asma un 25% superior que los afroamericanos y un 60% superior que los de raza blanca. Los niños puertorriqueños presentan la máxima prevalencia de todos los grupos, siendo un 140% mayor que en los niños de raza blanca no hispanos, mientras que los niños mexicanos y asiáticos tienen las cifras menores. Los aumentos de la prevalencia del asma en África, Latinoamérica y Asia han dado lugar a una carga creciente del asma a nivel global.

PATOGENIA Y ETIOLOGÍA

El asma es un síndrome complejo que se manifiesta por una interacción de factores genéticos y ambientales. La inflamación persistente de la vía respiratoria es una característica clave, acompañada por una remodelación de la pared de dicha vía. Los cambios estructurales se producen sobre todo en los bronquios principales, pero a medida que el asma se agrava, también afecta a los bronquios de menor calibre y los bronquiolos²². En ocasiones, puede haber inflamación alveolar²³. La inflamación crónica se acompaña de cambios estructurales denominados *remodelación*. Al menos dos tercios de pacientes presentan características alérgicas, lo que constituye el *asma alérgica* o *extrínseca*, que suele acompañarse de concentraciones elevadas de inmunoglobulina E (IgE) circulante, por lo general con un inicio en la infancia. En cambio, el *asma no alérgica* o *intrínseca* no se asocia con atopia y suele comenzar en una etapa posterior de la vida.

Cambios inflamatorios

La inflamación de la vía respiratoria es la anomalía predominante y aparece incluso en las primeras etapas. Las células inflamatorias de la mucosa de la vía respiratoria son linfocitos, células plasmáticas, mastocitos y macrófagos, que suelen asociarse con eosinófilos (fig. 7-2)²⁴. Los neutrófilos se observan en algunos pacientes, en particular fumadores²⁵. En el asma alérgica, la mayoría de las células presentan un perfil de linfocitos T tipo 2 (Th2) de secreción de citocinas, caracterizado por la producción de interleucina-4 (IL-4), IL-5, IL-9, factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos e IL-1²⁶.

Sin embargo, algunos pacientes no presentan una inflamación eosinofílica ni respuestas de citocinas Th2. Este grupo responde peor a los corticoides inhalados²⁷ y a otras intervenciones dirigidas a las citocinas Th2. Tienen una respuesta predominantemente inflamatoria mononuclear en la vía respiratoria, con linfocitos T y macrófagos activados. Los neutrófilos pueden ser prominentes en algunos casos.

Cambios estructurales y remodelación de la vía respiratoria

Las alteraciones estructurales del pulmón se denominan *remodelación de la vía respiratoria* (v. cap. 1)²⁸. El engrosamiento de la pared de la vía respiratoria en las vías de gran y pequeño calibre es característico e implica a todos los componentes de la pared de la vía respiratoria. El epitelio es hiperplásico y aparece lesionado (fig. 7-3). Las autopsias en los casos de asma mortal muestran una descamación epitelial. Las células epiteliales se apoyan sobre una membrana basal,

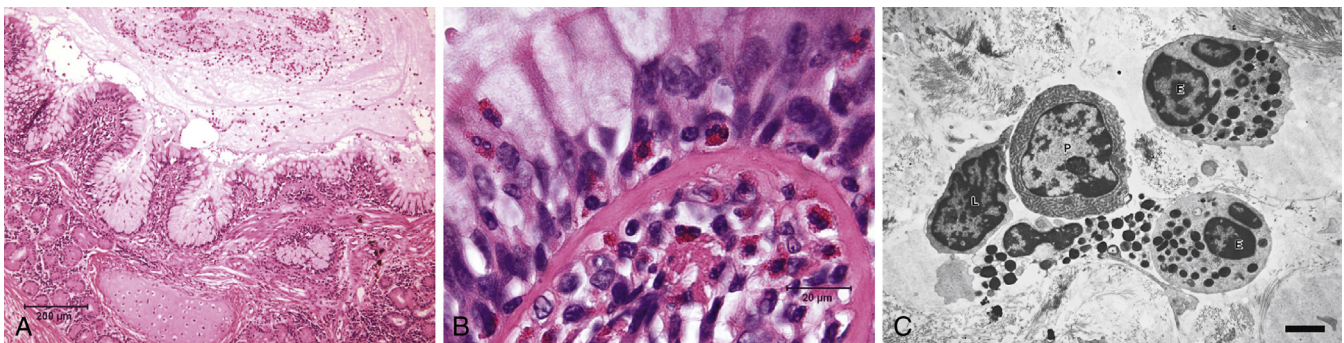


Figura 7-2 A Fotografía de microscopía óptica a bajo aumento de la pared bronquial en una persona con asma moderada, que muestra inflamación de la mucosa, aumento del músculo liso de las vías respiratorias y de la masa de glándulas bronquiales, hiperplasia de las células mucosas en el epitelio de superficie y un tapón de moco prominente en el epitelio. B. Una imagen a mayor aumento de una región del epitelio de la fotografía A muestra eosinófilos en la capa epitelial y la lámina propia, con engrosamiento de la membrana basal reticular. C. Fotografía de microscopía electrónica de transmisión de células en la mucosa de un paciente con asma. Se observa un linfocito (L), una célula plasmática (P) y eosinófilos adyacentes (E) (barra = 2 μ m).

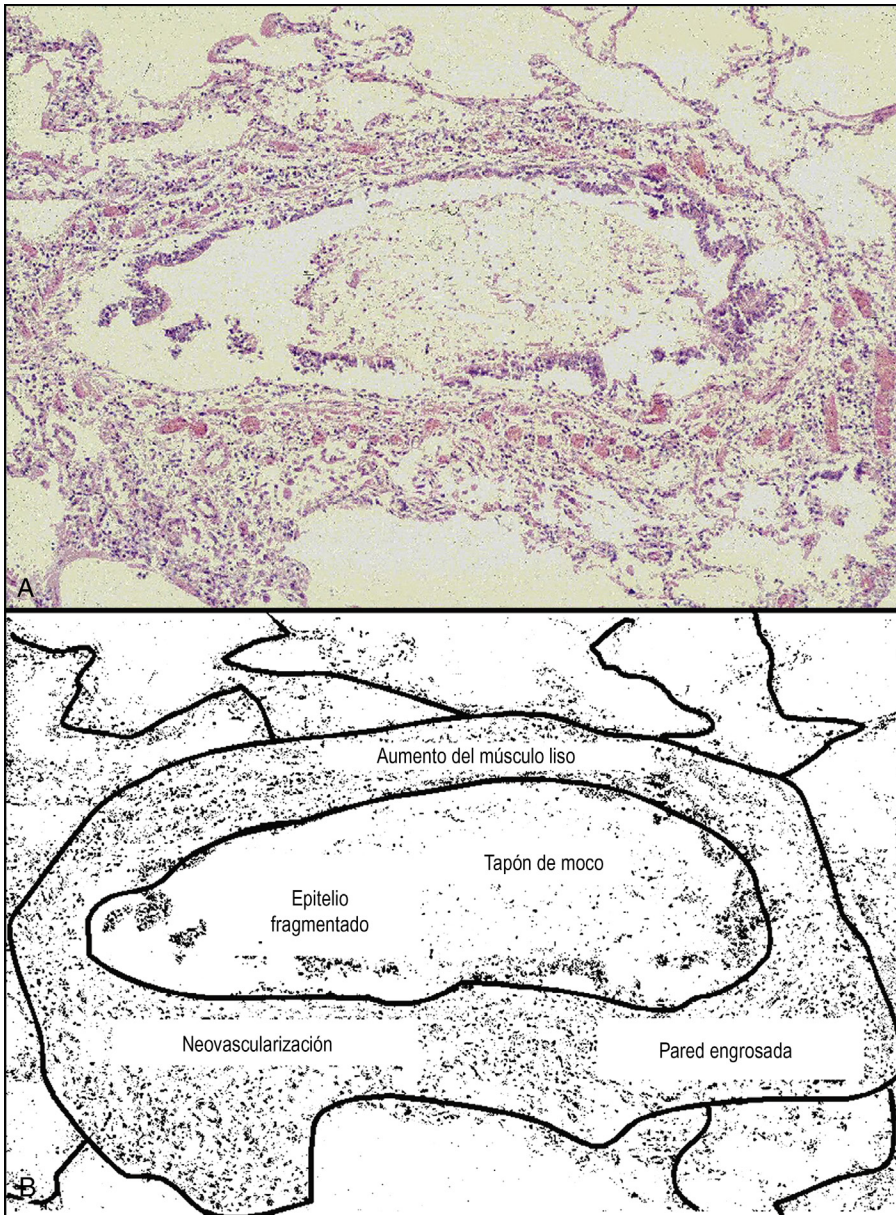


Figura 7-3 A. Muestra de la vía respiratoria del pulmón de un paciente que falleció de asma (estatus asmático). Se observan cambios estructurales profundos (remodelación). B. La pared de la vía respiratoria está engrosada por infiltración celular, depósito de matriz extracelular y expansión del músculo liso, junto con una neovascularización pronunciada. El epitelio es friable y se desintegra. Un tapón de moco ocupa la luz de la vía respiratoria (tinción de hematoxilina-eosina $\times 100$).

que está engrosada por fibrosis subepitelial, con hiperplasia e hipertrofia de las células secretoras de moco. Las paredes de la vía respiratoria muestran un aumento de la vascularización y una hiperplasia o hipertrofia del músculo liso. Se desarrolla una rigidez y pérdida de elasticidad del parénquima, lo que contribuye al atrapamiento aéreo y a una hiperinsuflación. El parénquima normal está unido a las vías respiratorias por los tabiques alveolares, que traccionan de la vía respiratoria (fig. 7-4), pero su eficacia se ve afectada por la fibrosis e inflamación subepiteliales.

Factores inmunológicos

Los factores inmunológicos y del desarrollo inmunitario en las primeras etapas de la vida desempeñan un papel crucial en el desarrollo de asma y de otras enfermedades alérgicas, que suelen ponerse de manifiesto en la lactancia y la primera infancia. Los primeros acontecimientos y exposiciones afectan al sistema inmunitario en desarrollo. La «hipótesis de la higiene» afirma

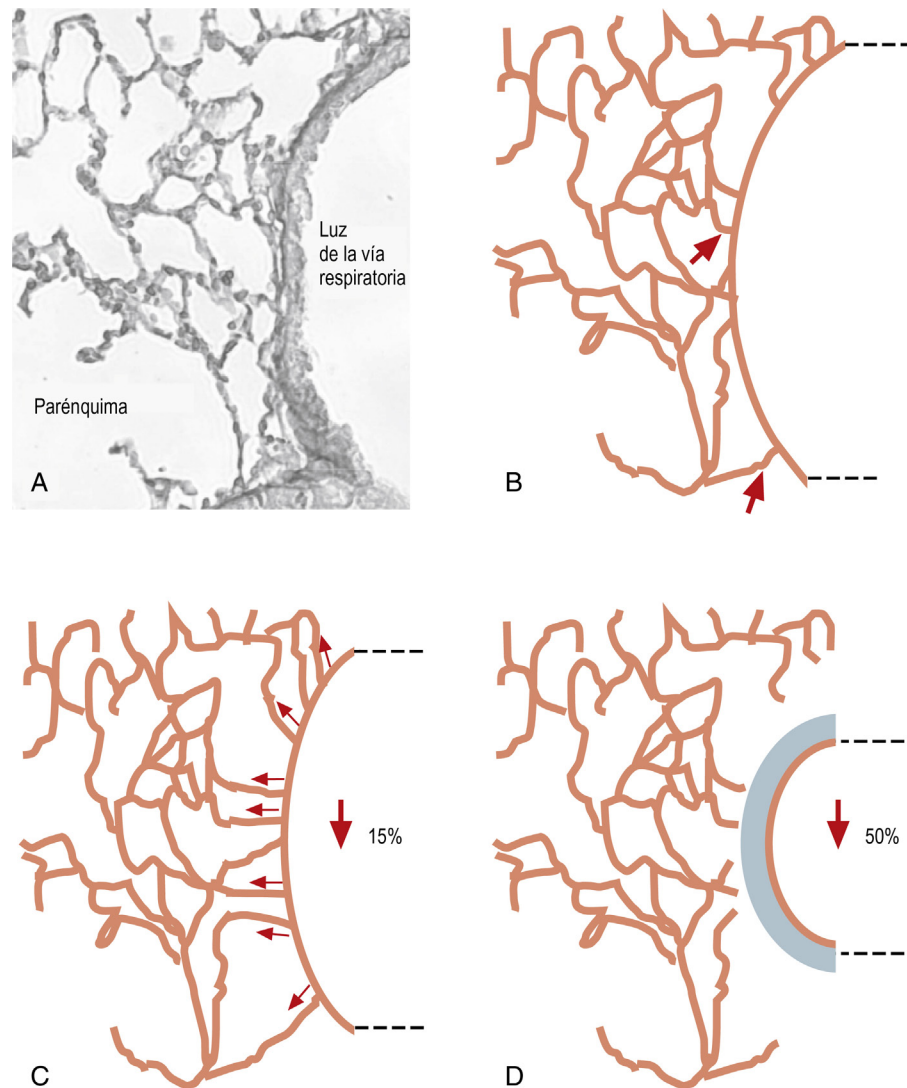


Figura 7-4 Interdependencia del parénquima y la vía respiratoria. **A.** La vía respiratoria y el parénquima son evidentes en la sección histológica teñida de un pulmón. **B.** Los tabiques alveolares se insertan en la porción externa de la pared de la vía respiratoria (flechas). **C.** Las inserciones actúan como fijaciones que aplican tensión hacia el exterior (flechas pequeñas) cuando la vía respiratoria normal (no remodelada) se constriñe. **D.** Cuando la vía respiratoria se remodela (área sombreada), las fijaciones se rompen, lo que permite una constricción de la vía respiratoria mayor que la que se produciría si no estuviese remodelada.

que la falta de exposición a antígenos microbianos en las primeras etapas de la vida provoca alergia²⁹. Los niños alérgicos presentan diferencias de las respuestas inmunitarias tanto innatas como adaptativas que contribuyen a la producción de IgE específica de alérgeno y también a la alergia y al asma. Varios factores (contacto microbiano, dieta, humo de cigarrillos, otros contaminantes transportados por el aire) aumentan el riesgo de enfermedad alérgica (figs. 7-5 y 7-6).

Genética y epigenética

La susceptibilidad al asma y a la alergia se debe a muchos factores genéticos. Múltiples genes, cada uno con un efecto modesto, se combinan con factores ambientales para producir los fenotipos del asma. Los estudios de asociación genómica (*genome-wide association studies*, GWAS) han proporcionado información sobre la patogenia, pero esto no se ha traducido en nuevas intervenciones terapéuticas o preventivas. Se ha identificado un número creciente de genes de susceptibilidad al asma mediante los GWAS (tabla 7-1)³⁰⁻⁴⁵. Los estudios de la interacción entre los genes y el ambiente han demostrado la importancia de los desencadenantes ambientales para el comienzo, la exacerbación y la persistencia del asma. Los estudios de asociación de genes

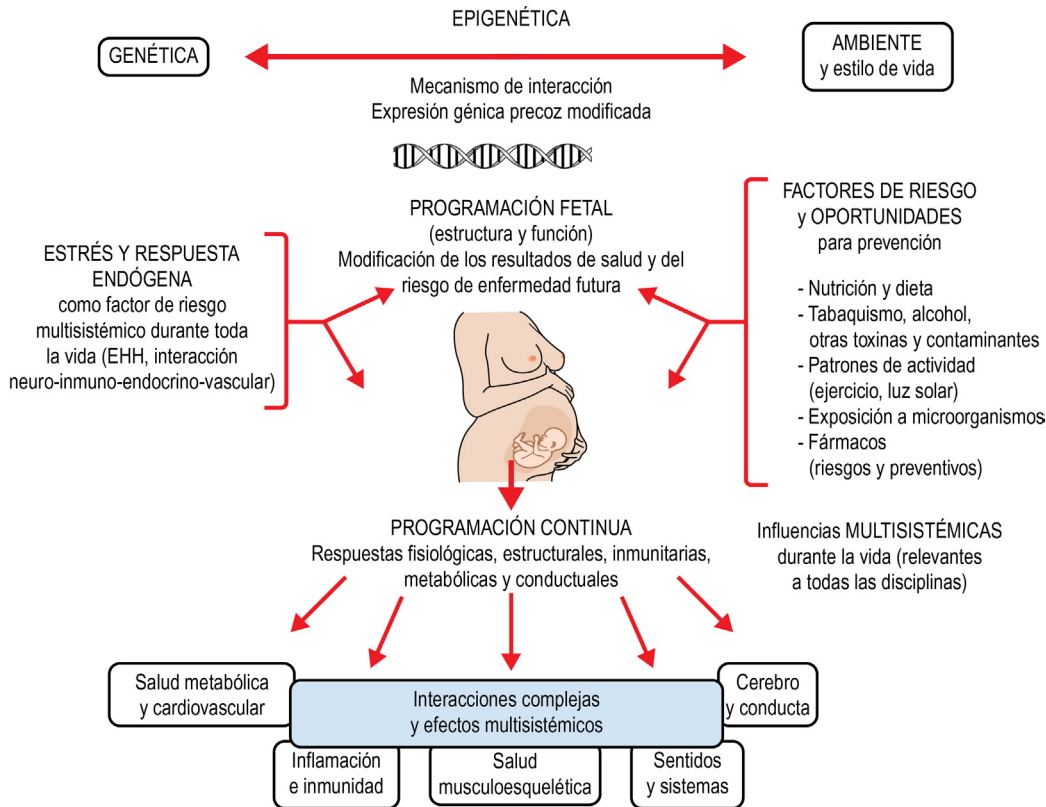


Figura 7-5 Importancia de los acontecimientos de las primeras etapas de la vida en la programación del desarrollo estructural y funcional. Los patrones de respuesta fisiológicos, inmunitarios, metabólicos y conductuales se determinan en una etapa precoz del desarrollo y pueden modificarse por acontecimientos y exposiciones al comienzo de la vida. Los efectos epigenéticos pueden ser un mecanismo de interacción entre genes y ambiente, que puede modificar el futuro riesgo de enfermedad, con unos efectos potencialmente mayores en las primeras etapas de la vida, cuando los sistemas se están desarrollando. La misma plasticidad del desarrollo proporciona oportunidades en las primeras etapas de la vida para la prevención de las enfermedades. EHH: eje hipotálamo-hipofisario. (Adaptada de la University of Western Australia Developmental Origins of Health and Disease [DOHaD] Consortium, Perth, Australia, 2012.)

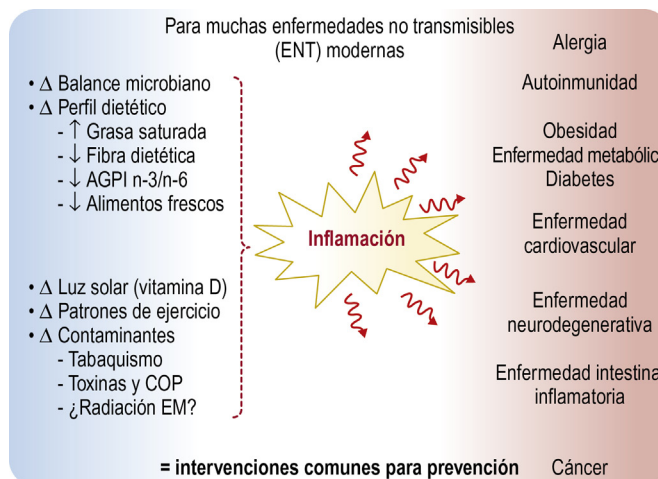


Figura 7-6 Factores de riesgo comunes para muchas enfermedades no transmisibles (ENT); la inflamación es un elemento común. Los cambios del estilo de vida se asocian con un aumento de las enfermedades inflamatorias, lo que sugiere la existencia de factores de riesgo comunes y de un papel central del sistema inmunitario. Muchos factores de riesgo de enfermedad alérgica también intervienen en otras muchas ENT, lo que subraya la necesidad de un enfoque multidisciplinario para la prevención de las enfermedades. AGPI, ácido graso poliinsaturado; COP, contaminantes orgánicos persistentes; EM, electromagnética.

TABLA 7-1 Estudios de asociación genómica para el asma y la enfermedad alérgica

Estudio	Población de descubrimiento	Tamaño del estudio	Fenotipo analizado	Genes o loci*	Producto génico y papel funcional
Moffatt y cols. (2007) ³⁰	Británicos (caucásicos), alemanes	944 asmáticos y 1.243 controles; replicado en 2.320 individuos alemanes y 3.301 británicos	Asma de inicio en la infancia	<i>ORMDL3</i> , <i>GSDMA</i> o <i>GSDMB</i>	Proteína 3 similar a orosomucoide 1: proteína transmembrana anclada en el retículo endoplásmico pero de función desconocida; gasdermina A y B: proteínas expresadas en el epitelio y el intestino, pero de función desconocida; locus también asociado con la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa
Weidinger y cols. (2008) ³¹	Europeos	1.530 individuos, replicación en cuatro muestras independientes ($n = 9.769$)	Niveles de IgE, sensibilización alérgica	<i>FCER1A</i> <i>RAD50</i>	Receptor de alta afinidad 1 del fragmento Fc de la IgE, alfa-polipéptido. La unidad α del receptor de IgE inicia las respuestas de inflamación y de hipersensibilidad a los alérgenos Homólogo de <i>RAD50</i> (<i>S. cerevisiae</i>): importante para la reparación de las roturas del ADN bicatenario, activación del punto de control del ciclo celular, mantenimiento de los telómeros y recombinación meiótica; adyacente al locus de las citocinas IL-4, IL-13
Gudbjartsson y cols. (2009) ³²	Islandeses, europeos, personas del este de Asia, 10 poblaciones diferentes	9.392 (islandeses); 12.118 (europeos); 5.212 (personas del este de Asia); 7.996 casos y 44.890 controles (10 poblaciones)	Recuentos de eosinófilos sanguíneos	<i>IL1RL1</i> <i>WDR36</i> , <i>TSLP</i> <i>RAD50</i> <i>MYB</i> <i>IL33</i>	Similar al receptor 1 de IL-1: los estudios murinos sugieren que el receptor se induce por estímulos proinflamatorios y puede intervenir en la función de los linfocitos T cooperadores Dominio con repetición WD 36: puede facilitar la formación de complejos heterotriméricos o multiproteicos; miembros de una familia implicada en muchos procesos celulares, como la progresión del ciclo celular, transducción de señales, apoptosis y regulación génica; gen adyacente a <i>TSLP</i> Linfopoyetina estromal tímica: citocina derivada de células epiteliales con un papel clave en la inducción de la inflamación alérgica Véase antes Homólogo de oncogén viral de la mieloblastosis: factor de transcripción nuclear implicado en la proliferación, supervivencia y diferenciación de las células madre y progenitoras hematopoyéticas IL-33: citocina similar a IL-1 derivada de las células epiteliales, ligando para la proteína ST2 relacionada con el receptor de IL-1; activa los mastocitos y los linfocitos Th2
Kim y cols. (2009) ³³	Coreanos	84 casos de asma IDT y 263 controles sanos no expuestos	Asma IDT	<i>CTNNA3</i>	Catenina (proteína asociada a cadherina), alfa 3: molécula clave en el complejo de adhesión intercelular mediada por E-cadherina; la α -catenina suprime la invasión y el crecimiento tumoral e inhibe la activación de RAS-MAPK; los polimorfismos genéticos pueden alterar los sistemas de defensa del epitelio de la vía respiratoria, lo que aumenta la hiperreactividad de la vía respiratoria a las toxinas ambientales, como el DT

TABLA 7-1 Estudios de asociación genómica para el asma y la enfermedad alérgica (*cont.*)

Estudio	Población de descubrimiento	Tamaño del estudio	Fenotipo analizado	Genes o loci*	Producto génico y papel funcional	
Moffatt y cols. (2010) ³⁴	Europeos	10.365 personas con asma diagnosticada por un médico y 16.110 personas no afectadas	Asma	<i>IL18R1</i>	Receptor 1 de IL-18: miembro de la familia de receptores de la IL-1; la IL-18 derivada de DC dirige la diferenciación de los Treg e interviene en la inflamación de la vía respiratoria en modelos de asma murina; la expresión de IL-18 está aumentada en el asma; adyacente a <i>IL1RL1</i> (v. antes)	
				<i>HLA-DQ</i>	Miembros del MHC clase II, DQ: debido a un gran desequilibrio de ligamiento en la región HLA, es difícil identificar genes específicos que subyacen a las señales de asociación en este locus; se han estudiado haplotipos extendidos en la región HLA relacionados con sensibilización a alérgenos específicos y con la producción de TNF- α , que está codificado en la región HLA clase III	
				<i>IL33</i> <i>SMAD3</i>	Véase antes Miembro 3 de la familia SMAD: modulador de la transcripción activado por el TGF- β , una citocina que controla la proliferación, diferenciación y otras funciones en muchos tipos celulares, incluidos los Treg; los ratones con deficiencia de Smad3 tienen niveles aumentados de citocinas proinflamatorias en los pulmones; posible papel en la remodelación de la vía respiratoria	
				<i>IL2RB</i>	Receptor beta de IL-2: La IL-2 controla la supervivencia y proliferación de los Treg; implicado en la diferenciación y homeostasis de subgrupos de linfocitos T efectoros, incluidos linfocitos Th1, Th2, Th17 y linfocitos T CD8 ⁺ memoria	
				<i>IL13</i>	IL-13: citocina Th2 que dirige la producción de IgE por los linfocitos B, así como la diferenciación de las células caliciformes y la producción de moco por las células epiteliales de la vía respiratoria	
				<i>RORA</i>	Receptor huérfano A relacionado con RAR: codifica un miembro de la subfamilia NR1 de receptores de hormonas nucleares; se expresa en niveles elevados en los queratinocitos con un grupo de proteínas que forman las defensas estructurales e innatas de la barrera epitelial	
				<i>SLC22A5</i>	Miembro 5 de la familia de transportadores de solutos 22 (transportador de cationes orgánicos): codifica un transportador de carnitina	
				Niveles de IgE	<i>IL13</i>	Véase antes
					Locus <i>HLA</i> <i>STAT6</i>	Véase antes Transductor de señal y activador de la transcripción 6: factor de transcripción crucial para la señalización intracelular de IL-4 e IL-13 que regula la producción de IgE y citocinas Th2
					<i>IL4R, IL21R</i>	Receptor de IL-4: subunidad del receptor de IL-4/IL-13 Receptor de IL-21: La IL-21 y su receptor (IL-21R) están aumentados en las lesiones cutáneas de pacientes con dermatitis atópica activa y en modelos murinos; desempeñan un papel crucial en la sensibilización y la inflamación alérgica en la piel

(Continúa)

TABLA 7-1 Estudios de asociación genómica para el asma y la enfermedad alérgica (cont.)

Estudio	Población de descubrimiento	Tamaño del estudio	Fenotipo analizado	Genes o loci*	Producto génico y papel funcional
Sleiman y cols. (2010) ³⁵	EE.UU.	793 niños asmáticos y 1.988 controles emparejados de ascendencia europea (grupo de descubrimiento); 917 asmáticos y 1.546 controles emparejados de ascendencia europea (replicación 1); 1.667 niños norteamericanos de ascendencia africana que tenían asma y 2.045 controles emparejados por ascendencia (replicación 2)	Asma	<i>DENND1B</i>	Proteína que contiene el dominio DENN/MADD 1B; el gen se expresa por los linfocitos citotóxicos naturales y las DC; se ha predicho que la proteína DENND1B interactúa con el receptor del TNF- α
Li X y cols. (2010) ³⁶	EE.UU. (caucásicos)	473 pacientes con asma grave y 1.892 controles de la población general	Asma grave o difícil de tratar	<i>RAD50-IL13</i> y regiones <i>HLA-DR</i> y <i>-DQ</i>	Véase antes
Ferreira y cols. (2011) ³⁷	Australianos (caucásicos)	2.669 asmáticos diagnosticados por un médico y 4.528 controles de Australia, combinados con datos de Moffatt y cols. (2010) ($n = 26.475$); otra replicación en 25.358 muestras independientes	Asma	<i>IL6R</i> 11q13.5 cerca de C11orf30, <i>LRR32</i>	Receptor de IL-6: aumento de la concentración de sIL-6R en el suero y las vías respiratorias de pacientes asmáticos; se correlaciona con la producción de citocinas Th2 en el pulmón; el bloqueo selectivo de sIL-6R en ratones suprime la producción de IL-4, IL-5 e IL-13 y disminuye el recuento de eosinófilos en el pulmón Proteína que contiene repetición rica en leucina 32: este locus también se asocia con la dermatitis atópica (v. después) y la enfermedad de Crohn
Hirota T y cols. (2011) ³⁸	Japoneses	7.171 casos, 27.912 controles	Asma en adultos	<i>USP38</i> y <i>GAB1</i> Locus en el cromosoma 10p14 Región rica en genes en el cromosoma 12q13	Peptidasa específica de ubiquitina 38: su función no está clara Proteína de unión asociada a GRB2 1: proteína adaptadora de andamiaje que desempeña un papel importante en la vía de señalización activada por receptores de citocinas para IL-3, IL-6, IFN- α I, IFN- γ y receptores de linfocitos B y T La región no contiene genes descritos, pero se localiza a 1 Mb en sentido 3' de <i>GATA3</i> , un regulador maestro de la diferenciación de los linfocitos Th2 Asociada con la diabetes tipo 1 y la alopecia areata; el SNP con una asociación más fuerte se localiza a 2 kb en sentido 5' de <i>IKZF4</i> (es decir, <i>EOS</i>), que interviene en la diferenciación de los linfocitos T reguladores

TABLA 7-1 Estudios de asociación genómica para el asma y la enfermedad alérgica (cont.)

Estudio	Población de descubrimiento	Tamaño del estudio	Fenotipo analizado	Genes o loci*	Producto génico y papel funcional
Torgerson y cols. (2011) ³⁹	Con ascendencia europeo-americana, afroamericana o afrocaribeña y latina	3.246 casos con asma, 3.385 controles no asmáticos, 1.702 trios de caso-progenitores con asma, y 355 casos basados en la familia y 468 controles basados en la familia	Asma	<i>PYHIN1</i>	Miembro 1 de la familia que contiene un dominio pirina y dominio HIN: susceptibilidad al asma específica de personas de ascendencia africana
Tantisira y cols. (2011) ⁴⁰	EE.UU. (caucásicos)	Cuatro poblaciones independientes con un total de 935 personas	Mejoría de la función respiratoria en respuesta al tratamiento con glucocorticoides para el asma	<i>GLCCI1</i>	Transcrito inducido por glucocorticoides 1: expresado en el pulmón y las células inmunitarias; su expresión está significativamente aumentada por los glucocorticoides en enfermedades de tipo asmático
Du y cols. (2012) ⁴¹	EE.UU. (caucásicos)	403 sujetos y trios; replicación en 584 niños de una cohorte costarricense	Interacción gen-vitamina D en exacerbaciones asmáticas	<i>CRTAM</i>	Molécula de los linfocitos T citotóxica y reguladora; esta molécula asociada a linfocitos T restringida por MHC se expresa en gran medida en linfocitos T CD8 ⁺ y citolíticos naturales humanos activados, ambos implicados en la patogenia del asma
Esparza-Gordillo y cols. (2009) ⁴²	Europeos	939 casos, 975 controles; 270 familias nucleares completas con 2 hijos afectados	Dermatitis atópica	Locus C11orf30	Véase antes
Paternoster y cols. (2011) ⁴³	Europeos	5.606 casos y 20.565 controles de 16 cohortes poblacionales; replicación en 5.419 casos y 19.833 controles de 14 estudios	Dermatitis atópica	<i>OVOL1</i> Locus cerca de <i>ADAMTS10</i> y <i>ACTL9</i> <i>KIF3A</i>	Proteína similar a Ovo 1: pertenece a una familia muy conservada de genes que regulan el desarrollo y la diferenciación de los tejidos epiteliales y las células germinales; regula la proliferación y diferenciación epidérmicas Metalopeptidasa ADAM con motivo trombospondina tipo 1 y similar a actina 9: el SNP asociado con más fuerza está en sentido 5' de <i>ADAMTS10</i> y en sentido 3' de <i>ACTL9</i> (que codifica una proteína hipotética); las proteínas <i>ADAMTS</i> son metaloproteinasas complejas secretadas dependientes de zinc que se unen y escinden los componentes de la matriz extracelular e intervienen en la remodelación del tejido conjuntivo y el recambio de la matriz extracelular Miembro 3A de la familia de la cinesina: localizado en el grupo de citocinas Th2 en 5q31.1

(Continúa)

TABLA 7-1 Estudios de asociación genómica para el asma y la enfermedad alérgica (cont.)

Estudio	Población de descubrimiento	Tamaño del estudio	Fenotipo analizado	Genes o loci*	Producto génico y papel funcional
Sun y cols. (2011) ⁴⁴	Chinos de la etnia Han	1.012 casos y 1.362 controles, replicación en 3.624 casos y 12.197 controles	Dermatitis atópica	<i>TMEM232</i> y <i>SLC25A46</i> <i>TNFRSF6B</i> y <i>ZGPAT</i>	Proteína transmembrana 232: codifica una proteína perteneciente a la clase funcional de las proteínas con cuatro dominios transmembrana Miembro 46 de la familia de transportadores de solutos 25: esta familia codifica proteínas transportadoras mitocondriales, que pueden transportar metabolitos a través de la membrana mitocondrial interna Receptor señuelo, miembro 6B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral: papel importante en las respuestas inmunitarias adaptativas Dominio en dedo de zinc, tipo CCCH con parche G: localizado en 20q13.3; en un análisis limitado de variantes no se encontró una asociación significativa
Ramasamy y cols. (2012) ⁴⁵	Europeos	3.933 casos autonotificados y 8.965 controles	Rinitis alérgica	<i>HLA-DRB4</i> Locus C11orf30 <i>TMEM232</i> y <i>SLC25A46</i>	Locus HLA (v. antes) Véase antes Véase antes

*Genes o loci identificados además de los identificados previamente en estudios de asociación genómica.

DC, célula dendrítica; HLA, antígeno leucocítico humano; IFN- γ , interferón- γ ; IDT, inducido por diisocianato de tolueno; IgE, inmunoglobulina E; IL, interleucina; MAPK, proteína cinasa activada por mitógeno; MHC, complejo principal de histocompatibilidad; NK, citolítico natural; sIL-6R, receptor de IL-6 soluble; SMAD, proteína derivada de los genes de moscas madre *Drosophila* contra decapentapléjico (Mad) y *Sma* de *C. elegans*; SNP, polimorfismo de un único nucleótido; TGF- β , factor de crecimiento transformante- β , Th1, linfocito T cooperador tipo 1; Th2, linfocito T cooperador tipo 2; Th17, linfocito T cooperador tipo 17; TNF- α , factor de necrosis tumoral- α ; Treg, linfocito T regulador.

candidatos evalúan la variación genética en los genes implicados en la patogenia de la enfermedad (p. ej., genes codificantes de citocinas, quimiocinas y receptores). Por ejemplo, el gen *ADAM33* se identificó como un gen de susceptibilidad al asma, con un polimorfismo asociado con los parámetros de función respiratoria en las primeras etapas de la vida⁴⁶.

La *farmacogenética* es la relación entre la variación genética y la respuesta a los fármacos. La investigación se ha centrado en el receptor β_2 -adrenérgico codificado por el gen *ADRB2*. Los alelos específicos de este gen predicen la respuesta a los β -agonistas de acción corta. Las respuestas a los CI y a los antagonistas de los leucotrienos varían entre las personas y los polimorfismos de la señalización esteroidea y de otras vías pueden ser importantes. En el futuro, puede que los sistemas que incorporen elementos predictivos genéticos de la respuesta permitan un tratamiento dirigido.

Los procesos *epigenéticos* se deben a modificaciones de la estructura del ADN, sin una modificación de la secuencia, en respuesta a exposiciones ambientales y pueden transmitirse entre generaciones. Los factores epigenéticos son un foco de interés particular en las investigaciones actuales, son modificadores importantes de la susceptibilidad y pueden contribuir a la herencia.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FENOTIPOS DE ASMA

Fenotipos de asma en adultos

El asma no es una única enfermedad, sino un grupo de entidades clínicas que comparten características comunes. El término *fenotipo* se refiere a las características observables de un individuo o de un grupo secundarias a la interacción de su genotipo con su ambiente. Los fenotipos reflejan la heterogeneidad del asma. El asma se desarrolla a partir de interacciones complejas entre exposiciones ambientales y predisposiciones genéticas subyacentes, lo que da lugar a heterogeneidad^{47,48}. Los fenotipos se definen por características clínicas, patrones de inflamación, función respiratoria, desencadenantes o por las enfermedades concurrentes (cuadro 7-1). La variabilidad se observa en lo que respecta a la edad, la presencia o no de alergia, los patrones inflamatorios y la respuesta al tratamiento. Los análisis de grupos han identificado fenotipos clínicamente distintos en los adultos⁴⁹. Un *endotipo* es un subtipo definido por mecanismos funcionales o fisiopatológicos específicos, y tiene en cuenta la etiología y la fisiopatología⁵⁰. La evaluación de

TABLA 7-2 Pruebas para las enfermedades concurrentes relacionadas con el asma

Enfermedades concurrentes	Pruebas potencialmente útiles
Rinitis	
Alérgica	Prueba de punción cutánea para alergia IgE específica sérica
No alérgica	Exploración ORL
Asociada con pólipos nasales RSC y sinusitis	Radiografía/TC de senos paranasales
ERGE	Tratamiento de prueba con inhibidor de la bomba de protones pH-metría esofágica de 24 h Pruebas de imagen
Obesidad	IMC y otros parámetros de obesidad Detección de síndrome metabólico
AOS	Estudios del sueño: polisomnografía
Psicopatologías	Evaluación psicológica
Respiración disfuncional	Cuestionario de Nijmegen ³⁰
DCV	Curva flujo-volumen Visualización de la faringe: laringoscopia
Trastornos hormonales y metabólicos	Mediciones hormonales
EPOC y tabaquismo	Pruebas de función respiratoria Radiografía/TC de tórax Biomarcadores
Infecciones	
Virales	Serologías específicas
Bacterianas	Varios parámetros de identificación
Fúngicas	Precipitinas para <i>Aspergillus</i> /cultivos fúngicos/serología de <i>Aspergillus</i>

AOS, apnea obstructiva del sueño; DCV, disfunción de las cuerdas vocales; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERGE, enfermedad por reflujo gastroesofágico; IgE, inmunoglobulina E; IMC, índice de masa corporal; ORL, otorrinolaringología; RSC, rinosinusitis crónica; TC, tomografía computarizada.
(Adaptada de Boulet LP, Boulay MÈ. Asthma-related comorbidities. *Expert Rev Respir Med* 2011; 5:377-393.)

Cuadro 7-1 Fenotipos de asma

BASADOS EN LA INFLAMACIÓN DE LA VÍA RESPIRATORIA

- Eosinofílico
- Neutrofílico
- Paucigranulocítico

BASADOS EN LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

- Asma leve, moderada o grave
- Propensa a la exacerbación
- Refractaria al tratamiento
- Asma de inicio precoz o tardío
- Asma en ancianos

BASADOS EN LA FUNCIÓN RESPIRATORIA

- Con un componente de obstrucción fija de la vía respiratoria
- Con fluctuaciones marcadas/rápidas del calibre de la vía respiratoria
- Con hiperinsuflación marcada

BASADOS EN LOS DESENCADENANTES

- Asma alérgica o no alérgica
- Aspirina o antiinflamatorios no esteroideos

- Alérgenos o irritantes ocupacionales
- Hormonas: asma premenstrual y menopáusica
- Asma inducida por el ejercicio o por aire frío
- Asma en deportistas de alto nivel
- Asma en fumadores

BASADOS EN ENFERMEDADES CONCURRENTES ASOCIADAS

- Rinitis/rinosinusitis, pólipos nasales e intolerancia al ejercicio
- Trastornos psicológicos (p. ej., depresión, trastornos de ansiedad)
- Con respiración disfuncional (síndrome de hiperventilación, disfunción de las cuerdas vocales)
- Con enfermedad pulmonar obstructiva crónica asociada
- Asma en la obesidad

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

los fenotipos puede permitir dirigir el tratamiento de forma eficaz, pero aún está en sus comienzos en la asistencia clínica rutinaria. El asma suele asociarse a enfermedades concurrentes como rinitis, sinusitis, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), apnea obstructiva del sueño (AOS), trastornos hormonales y alteraciones psicológicas (tabla 7-2)⁵¹.

Fenotipos en la infancia

Los síntomas y características clínicas son similares en líneas generales en los niños, pero los fenotipos infantiles de enfermedades con sibilancias son complejos, sobre todo en los niños más pequeños. En el Tucson Children's Respiratory Study (TCRS) se identificaron cuatro fenotipos con sibilancias: 1) nunca (51%); 2) precoz transitorio (20%), con inicio de las sibilancias antes de los 3 años y resolución de las mismas a los 6 años; 3) persistente (14%), con inicio de las sibilancias antes de los 3 años y persistencia de las mismas a los 6 años, y 4) inicio tardío (15%), con inicio de las sibilancias entre los 3 y los 6 años y diferencias en cuanto a los factores de riesgo y a la persistencia entre pacientes con sibilancia atópicas y no atópicas. El fenotipo de sibilancias transitorias es el más prevalente y se caracteriza por episodios recidivantes en el primer año. De los niños que tienen sibilancias en los primeros 3 años, en el 60% se resuelven sus síntomas a los 6 años de edad. Las sibilancias transitorias no tienen una relación significativa con la atopia, pero se asocian con el tabaquismo materno durante el embarazo (*odds ratio* [OR], 2,2; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,3-3,7). Las sibilancias transitorias se asocian con menores niveles de función respiratoria. En menos de un 25% de los pacientes con sibilancias transitorias, estas persisten durante la adolescencia. Los niños con sibilancias transitorias no tienen una mayor reactividad a la metacolina ni variabilidad del FEM a los 11 años de edad.

Las sibilancias persistentes no atópicas se asocian con la aparición del primer episodio de sibilancia antes del año de edad, lo que corresponde al 20% de los niños con sibilancias menores de 3 años. La frecuencia de los episodios disminuye en la adolescencia. Los niños tienen un nivel menor de función respiratoria previa al uso de broncodilatadores y una mayor reactividad de la vía respiratoria. Las sibilancias atópicas persistentes asociadas a IgE se observan en el 20% de los niños con sibilancias durante los primeros 3 años. Los síntomas debutan después del año de vida y se observa una asociación con la sensibilización precoz a los alimentos o a aeroalérgenos. Entre los factores de riesgo, hay que citar el sexo masculino, el asma parental, la dermatitis atópica, la eosinofilia a los 9 meses y los antecedentes de sibilancias con las infecciones. Los niños tienen una función respiratoria normal en la lactancia, pero dicha función está disminuida a los 6 años de edad. Suele observarse HRB.

Los niños con sibilancias persistentes siguen teniendo síntomas y una reducción del flujo aéreo cuando llegan a la adolescencia, pero no presentan déficits progresivos de la función respiratoria. En otros estudios longitudinales de cohortes de nacimiento, se han descrito resultados similares, aunque en ellos se ha sugerido la existencia de fenotipos adicionales. La European Respiratory Society ha definido fenotipos basados en síntomas: sibilancias «episódicas» (o «virales») y «por múltiples desencadenantes»⁵². Los niños con sibilancias episódicas (virales) tienen períodos sintomáticos diferenciados. Los niños con sibilancias por múltiples desencadenantes tienen sibilancias tanto durante las exacerbaciones como entre los episodios en respuesta a varios desencadenantes, como virus, alérgenos, ejercicio y humo de cigarrillos. Además, presentan una disminución de la función respiratoria⁵³.

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO

La ausencia de una prueba diagnóstica simple que sirva de patrón oro y la limitada disponibilidad de pruebas diagnósticas pueden causar dificultades en atención primaria, y hay evidencia tanto de sobrediagnóstico como de infradiagnóstico⁹.

Diagnóstico en adultos

Factores de riesgo

Los posibles factores de riesgo para el desarrollo de asma deberían determinarse y documentarse. Entre ellos, se incluyen los antecedentes personales o familiares de asma y de alergia, la exposición de alérgenos transportados por el aire, el humo del tabaco, u otros contaminantes, así como las infecciones respiratorias previas (cuadro 7-2)⁵⁴.

Anamnesis y exploración

El asma es una afección sintomática. El patrón de síntomas y los desencadenantes deberían documentarse. Sin embargo, los síntomas no predicen con precisión la función respiratoria y no son fiables para establecer un diagnóstico por sí solos^{8,55}. La exploración física suele ser normal salvo en las formas graves de la enfermedad o si se realiza durante una exacerbación o exposición a desencadenantes, cuando las sibilancias pueden escucharse en la auscultación, con una prolongación del tiempo espiratorio.

Cuadro 7-2 Componentes que debería incluir la historia clínica

Una historia clínica detallada de un paciente nuevo con asma conocida o sospechada debería incluir los siguientes componentes:

1. Síntomas
 - Tos
 - Sibilancias
 - Disnea
 - Opresión torácica
 - Producción de esputo
2. Patrón de síntomas
 - Perennes, estacionales o ambos
 - Continuos, episódicos o ambos
 - Inicio, duración, frecuencia (número de días o noches, por semana o mes)
 - Variaciones diurnas, sobre todo nocturnas y al despertar a primera hora de la mañana.
3. Factores precipitantes y/o agravantes
 - Infecciones respiratorias virales
 - Alérgenos ambientales, de interior (p. ej., mohos, ácaros del polvo doméstico, cucaracha, caspa o productos de secreción animales) y de exterior (p. ej., polen)
 - Características del hogar, incluida la antigüedad, localización, sistema de aire acondicionado y calefacción, estufa de madera, humidificador, alfombras sobre hormigón, presencia de mohos, características de las habitaciones donde el paciente pasa tiempo (p. ej., dormitorio y salón, prestando atención a las sábanas, revestimientos de suelos y muebles tapizados)
 - Tabaquismo (del paciente y de otras personas en el hogar o la guardería)
 - Ejercicio
 - Sustancias químicas o alérgenos ocupacionales
 - Cambios ambientales (p. ej., traslado a una nueva casa, ir de vacaciones, modificaciones en el puesto de trabajo, procesos laborales o materiales utilizados)
 - Irritantes (p. ej., tabaco, olores fuertes, contaminantes atmosféricos, sustancias químicas ocupacionales, polvos y partículas en suspensión, vapores, gases, aerosoles)
 - Emociones (p. ej., miedo, ira, frustración, llanto o risa fuertes)
 - Estrés (p. ej., miedo, ira, frustración)
 - Fármacos (p. ej., aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos, β -bloqueantes, incluidos colirios, otros)
 - Alimentos, aditivos y conservantes alimentarios (p. ej., sulfitos)
 - Cambios meteorológicos, exposición al aire frío
 - Factores endocrinos (p. ej., menstruaciones, embarazo, enfermedad tiroidea)
 - Enfermedades concurrentes (p. ej., sinusitis, rinitis, ERGE)
4. Desarrollo de la enfermedad y tratamiento
 - Edad de inicio y diagnóstico
 - Antecedentes de lesión de las vías respiratorias en etapas precoces de la vida (p. ej., displasia broncopulmonar, neumonía, tabaquismo parental)
 - Progresión de la enfermedad (mejoría o empeoramiento)
- Tratamiento actual y respuesta, incluidos los planes para el tratamiento de las exacerbaciones
- Frecuencia de uso de SABA
- Necesidad de corticoides orales y frecuencia de uso
5. Antecedentes familiares
 - Antecedentes de asma, alergia, sinusitis, rinitis, eczema o pólipos nasales en familiares cercanos
6. Antecedentes sociales
 - Características de la guardería, puesto de trabajo y escuela que puedan interferir con el cumplimiento
 - Factores sociales que interfieren con el cumplimiento, como consumo de sustancias
 - Apoyo social/redes sociales
 - Nivel educativo completado
 - Empleo
7. Antecedentes de exacerbaciones
 - Signos y síntomas prodrómicos habituales
 - Rapidez de inicio
 - Duración
 - Frecuencia
 - Gravedad (necesidad de asistencia urgente, hospitalización, ingreso en UCI)
 - Exacerbaciones potencialmente mortales (p. ej., intubación, ingreso en UCI)
 - Número y gravedad de exacerbaciones en el año previo
 - Patrones habituales y tratamiento (medidas eficaces)
8. Impacto del asma sobre el paciente y la familia
 - Episodios de asistencia no programada (SUrg, tratamiento urgente, hospitalización)
 - Número de días de absentismo escolar o laboral
 - Limitación de la actividad, sobre todo del deporte y del trabajo agotador
 - Antecedentes de despertares nocturnos
 - Efecto sobre el crecimiento, conducta de desarrollo, rendimiento escolar o laboral y estilo de vida
 - Impacto sobre las rutinas, actividades o dinámica familiar
 - Impacto económico
9. Evaluación de las percepciones del paciente y la familia sobre la enfermedad
 - Conocimiento del paciente, los progenitores y el cónyuge o la pareja sobre el asma y su cronicidad, así como de la eficacia del tratamiento
 - Percepción y creencias del paciente sobre el uso y los efectos a largo plazo de los fármacos
 - Capacidad del paciente y de los progenitores, cónyuge o pareja para afrontar la enfermedad
 - Nivel de apoyo familiar y de la capacidad del paciente y de los progenitores, cónyuge o pareja para reconocer la gravedad de una exacerbación
 - Recursos económicos
 - Creencias socioculturales

*Esta lista no es una evaluación estandarizada ni un instrumento diagnóstico. La validez y fiabilidad de esta lista no se han evaluado.

ERGE, enfermedad por reflujo gastroesofágico; SABA, β -agonistas de acción corta; SUrg, servicio de urgencias; UCI, unidad de cuidados intensivos.

(Del National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma: Full Report 2007.

Disponible en: <<http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/asthgdln.pdf>>; [consultado el 7 de julio de 2015].)

Función respiratoria

Las pruebas de función respiratoria deberían realizarse siempre en el diagnóstico del asma (cuadro 7-3). La espirometría es el método preferido para medir la obstrucción de la vía respiratoria¹³. Una proporción entre el volumen espiratorio máximo en un segundo (VEMS) y la capacidad vital forzada (CVF) menor de 0,7 suele definir la obstrucción. El VEMS es un parámetro absoluto del volumen de aire exhalado en el primer segundo de la ventilación forzada y se dispone de tablas normativas para grupos, estratificadas por edades y sexo, que permiten determinar el porcentaje teórico de VEMS. Una disminución del VEMS respecto al porcentaje teórico con una proporción VEMS/CVF baja indica la presencia de obstrucción de la vía respiratoria. Una reversibilidad significativa (definida por lo general como un incremento del VEMS del 12% o más con una variación de al menos 200 ml) tras un broncodilatador o después de 4 semanas de tratamiento antiinflamatorio con CI sugiere asma. La espirometría es fiable y reproducible cuando se realiza correctamente⁵⁶ y es perfectamente posible

Cuadro 7-3 Diagnóstico del asma en adultos

<p>Síntomas de disnea episódica, sibilancias, tos, opresión torácica, expectoración (uno o más)</p> <p>MÁS*</p> <p>Aumento del VEMS tras un broncodilatador o después de un ciclo de tratamiento controlador $\geq 12\%$ (y un mínimo de ≥ 200 ml)</p> <p><input type="radio"/></p> <p>Aumento del FEM tras un broncodilatador o después de un ciclo de tratamiento controlador de 60 l/min (mínimo $\geq 20\%$) o un incremento $\geq 20\%$ basado en múltiples mediciones diarias</p> <p><input type="radio"/></p> <p>CP₂₀ con metacolina < 4 mg/ml (4-16 mg/ml es un valor límite)</p> <p><input type="radio"/></p> <p>Disminución del VEMS tras provocación con ejercicio ≥ 10-15%[†]</p>
--

*Idealmente con una proporción VEMS/CVF menor que el límite inferior del valor normal ($< 0,075$ - $0,8$).

[†]Si se sospecha un asma inducida por ejercicio, se puede utilizar una provocación con hiperpnea voluntaria eucápnica o con manitol/hiperosmolar, si está disponible.

CP₂₀, concentración que induce una disminución del 20% del VEMS; CVF, capacidad vital forzada; FEM, flujo espiratorio máximo; VEMS, volumen espiratorio máximo en 1 segundo.

(Adaptada de la Global Initiative for Asthma (GINA), 2011. Loughheed MD, Lemiere C, Ducharme FM y cols.; Canadian Thoracic Society Asthma Clinical Assembly. Canadian Thoracic Society 2012 guideline update: diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults. Can Respir J 2012; 19:127-64.)

llevarla a cabo en el contexto de la atención primaria. Sin embargo, el personal necesita formación, se requiere un control de calidad y los equipos precisan mantenimiento y calibración. Lo ideal sería que los espirómetros produjeran una copia visible o física de una gráfica «flujo-volumen» o «volumen-tiempo» para permitir valorar la idoneidad de la prueba. Se ha recomendado utilizar el 5.º percentil como el «límite bajo de la normalidad» porque estos valores no siempre son proporcionales al porcentaje del valor teórico. Sin embargo, una proporción fija del límite inferior de la normalidad para el VEMS/CVF (70%) y el porcentaje del VEMS teórico aún son los parámetros más utilizados.

Se pueden utilizar las mediciones del FEM con un espirómetro portátil, aunque son más dependientes del esfuerzo del paciente. La monitorización domiciliar matinal y nocturna del FEM (utilizando generalmente el mejor valor de tres pruebas) se puede utilizar para demostrar la variabilidad del flujo máximo a lo largo de un período de tiempo (p. ej., 2 semanas) para respaldar el diagnóstico de asma. El FEM debería compararse con el mejor resultado del paciente, pues los valores normativos no son fiables. Por lo general, la monitorización de los pacientes no tratados produce un patrón en «dientes de sierra», con una variabilidad diurna significativa (menores valores en las lecturas matinales). La variabilidad diurna del FEM se calcula como el máximo FEM del día menos la mínima lectura de FEM dividido entre la media de los valores máximo y mínimo del día, realizando un promedio a lo largo de un período de 1-2 semanas. La variabilidad diurna media es mayor del 10% y, cuanto mayor es la variación, más se afianza el diagnóstico.

Hiperreactividad bronquial (HRB)

Las pruebas de provocación bronquial son una prueba objetiva de los umbrales de constricción o «contractilidad» de las vías respiratorias. En estas pruebas, los pacientes inhalan (generalmente con un nebulizador) concentraciones crecientes o dosis acumuladas de un broncoconstrictor, y la espirometría se repite hasta que se observa una reducción del 20% del VEMS basal. En los pacientes con una función respiratoria normal o con una reversibilidad no significativa de la obstrucción de la vía respiratoria, se puede realizar una prueba de broncoprovocación para confirmar la HRB. Las provocaciones directas consisten en la inhalación de un broncoconstrictor; cuanto menor es la concentración de la dosis requerida, mayor es la hiperreactividad de las vías respiratorias. Las pruebas de provocación bronquial directa son muy sensibles cuando se comparan con un patrón oro de una revisión diagnóstica posterior realizada por un clínico experimentado con ayuda de todas las pruebas diagnósticas y con la respuesta al tratamiento a lo largo de un período de tiempo de varios meses. Las pruebas negativas ayudan a descartar el asma. La prueba más utilizada es la de inhalación de metacolina, que mide la concentración de metacolina que induce una disminución del VEMS del 20% (CP₂₀). La prueba es sensible pero no específica, y puede ser positiva en afecciones como la rinitis o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). El uso frecuente de CI puede normalizar los resultados de la prueba.

Los estímulos bronquiales indirectos, como el ejercicio, los aerosoles hipertónicos como el suero salino o el manitol, la adenosina monofosfato y la hiperpnea voluntaria eucápnica (HVE) también se han utilizado y se correlacionan mejor con la inflamación de la vía respiratoria.

Determinación del estatus alérgico

El asma suele ser alérgica, y las pruebas alérgicas de punción cutánea ayudan a identificar los alérgenos. La relación temporal de los síntomas con la exposición a los alérgenos debería documentarse, pero la inflamación subclínica tras la exposición alérgica puede ser insuficiente para inducir síntomas agudos. La medición de la inmunoglobulina E (IgE) específica en el suero (p. ej., mediante una prueba de radioalergoadsorción [RAST] o ImmunoCAP) también permite identificar la sensibilización a un alérgeno particular. Aunque las concentraciones totales de IgE sugieren un estatus atópico, no ayudan a establecer un diagnóstico de asma y tienen una utilidad clínica limitada.

Evaluación de la inflamación de la vía respiratoria

Las evaluaciones no invasivas de la inflamación de la vía respiratoria son útiles cuando existen dificultades diagnósticas, como el análisis del esputo inducido y la medición de la concentración fraccional de óxido nítrico espirado (FeNO). Por lo general, están infrautilizadas⁵⁷. El suero salino hipertónico nebulizado se utiliza para inducir el esputo, en el que se recuenta el número de células inflamatorias, con identificación de sus tipos. Esto suele reservarse para pacientes con asma grave en el contexto de la investigación y a nivel hospitalario. Los niveles de FeNO están aumentados en el asma y se correlacionan con la presencia de inflamación eosinofílica de la vía respiratoria. La producción de óxido nítrico (NO) por las células epiteliales de la vía respiratoria se lleva a cabo por la NO sintasa inducible (iNOS) y está aumentada en la inflamación asmática, mientras que la expresión de la iNOS se reduce por el tratamiento con corticoides. Según unas directrices clínicas recientes, la FeNO puede ayudar a detectar la inflamación eosinofílica, permite evaluar la probabilidad de respuesta a los corticoides, contribuye a la monitorización de las necesidades de corticoides y detecta el incumplimiento⁵⁸. Esta prueba es fácil de realizar, relativamente barata y puede practicarse en un contexto de atención primaria⁵⁹, aunque el papel preciso en el diagnóstico y la monitorización aún está por definir.

La utilidad de las sustancias en el condensado del aire espirado y de los compuestos orgánicos volátiles (olfatometría) en la atención del asma todavía está por determinar.

Pruebas de imagen

Las pruebas de imagen no son útiles en el diagnóstico ni el seguimiento del asma, pero se pueden utilizar para analizar las dificultades diagnósticas cuando surgen, como la aspergilosis broncopulmonar alérgica, la EPOC (enfisema) y las enfermedades intersticiales. La hiperinsuflación pulmonar, un patrón de perfusión en mosaico durante la inspiración profunda (que refleja las discordancias de ventilación-perfusión) y el aumento del grosor de la pared de la vía respiratoria son más prevalentes en la tomografía computarizada torácica de alta resolución en el asma grave.

Diagnóstico del asma en contextos específicos

Asma ocupacional

Se acepta cada vez más que el asma relacionada con el ejercicio es un problema importante de salud pública, que a menudo está infradiagnosticado. El *asma relacionada con el trabajo* es un término amplio referido al asma que empeora en el puesto de trabajo⁶⁰. Abarca el *asma ocupacional* (AO), que se debe a un agente específico del puesto de trabajo, y el asma exacerbada por el trabajo (AET), que es el asma empeorada por estímulos del puesto de trabajo (fig. 7-7)⁶¹. Una definición ampliamente citada hace hincapié en la relación causal entre el asma y el puesto de trabajo: «El asma ocupacional se caracteriza por inflamación de la vía respiratoria, limitación variable del flujo de aire e hiperreactividad de la vía respiratoria por causas y condiciones atribuibles a un entorno laboral particular y no a estímulos presentes fuera del puesto de trabajo»⁶².

Un análisis conjunto de los estudios publicados hasta 2007 indicó que el 17,6% de todos los casos de asma de inicio en la edad adulta eran atribuibles a exposiciones en el puesto de trabajo⁶³. En estudios de cohortes, se han descrito tasas de incidencia de 2,7-3,5 casos de AO por 100 personas-años en trabajadores expuestos a animales de laboratorio⁶⁴, de 4,1 por 100 personas-años en personas expuestas a harina de trigo⁶⁵ y de 1,8 por 100 personas-años en aprendices de odontología expuestos a guantes de látex⁶⁶. La fisiopatología en la mayoría de los casos es un mecanismo dependiente de inmunoglobulina E (IgE). Los agentes y ocupaciones implicados con más frecuencia se enumeran en la tabla 7-3.

El diagnóstico es difícil y requiere remitir al paciente a un especialista. Esto es importante, pues la eliminación precoz del factor sensibilizante puede permitir la resolución completa. El asma ocupacional puede sospecharse por la relación temporal entre los síntomas asmáticos y la

TABLA 7-3 Principales agentes causantes de asma inmunológica ocupacional

Agente	Trabajadores/profesiones de riesgo	
Agentes de peso molecular elevado		
Cereales (harina)	Trigo, centeno, cebada, trigo sarraceno	Molineros, panaderos, pasteleros
Látex	Guantes	Profesionales sanitarios, técnicos de laboratorio
Animales	Ratones, ratas, vacas, marisco	Trabajadores de laboratorio, granjeros, procesadores de marisco
Enzimas	α -Amilasa, maxatasa, alcalasa, papaína, bromelaína, pancreatina	Fabricación de productos de panadería, panaderos, producción de detergentes, industria farmacéutica, industria alimentaria
Agentes de bajo peso molecular		
Isocianatos	Diisocianato de tolueno, difenil-diisocianato de metileno, diisocianato de hexametileno	Producción de poliuretano, industria del plástico, moldeado, pintores de aerosol, instaladores de aislamientos
Metales	Cromo, níquel, cobalto, platino	Refinería del metal, producción de aleaciones metálicas, galvanizadores, soldadores
Biocidas	Aldehídos, compuestos del amonio cuaternario	Trabajadores sanitarios, limpiadores
Sales de persulfato	Blanqueadores capilares	Peluqueras
Anhídridos ácidos	Ácidos ftálico, trimelítico, maleico, tetracloroftálico	Trabajadores de resinas epoxi
Tintes reactivos	Negro 5 reactivo, derivados de pirazonas, vinil sulfonas, carmín	Trabajadores del textil, trabajadores de la industria alimentaria
Acrilatos	Cianoacrilatos, metacrilatos, di y triacrilatos	Fabricación de adhesivos, materiales dentales y ortopédicos, escultura de uñas, tintas de impresión, pinturas y revestimientos
Serrín	Cedro rojo, iroko, obeche, roble	Trabajadores de aserraderos, carpinteros, fabricantes de armarios y muebles

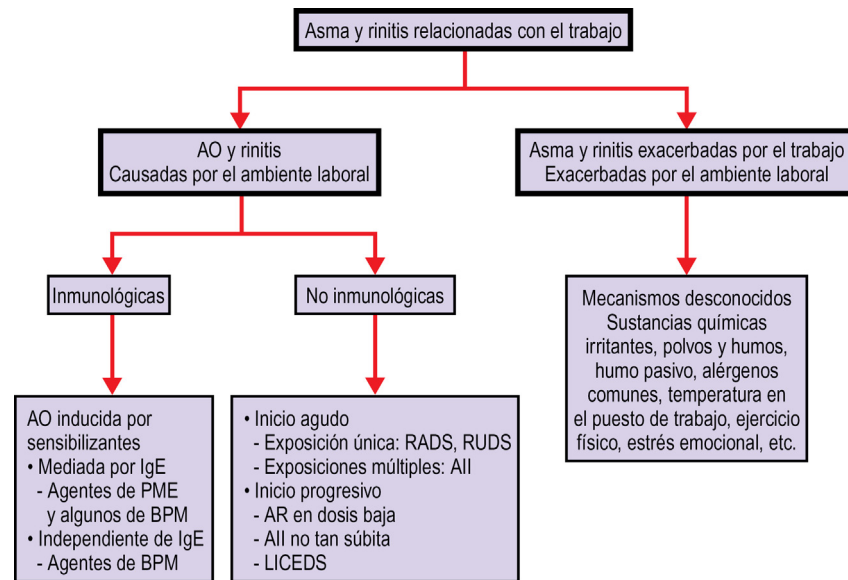


Figura 7-7 Clasificación del asma y la rinitis relacionadas con el trabajo. AII, asma inducida por irritantes; AO, asma ocupacional; BPM, bajo peso molecular; IgE, inmunoglobulina E; LICEDS, síndrome de disfunción por exposición crónica de baja intensidad; PME, peso molecular elevado; RADS, síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias; RUDS, síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias altas.

exposición a los sensibilizantes del puesto de trabajo. Para confirmar el diagnóstico, se pueden realizar mediciones seriadas de la reactividad de la vía respiratoria y del FEM, o pruebas de broncoprovocación específicas⁶⁷.

Asma en ancianos

Los pacientes ancianos tienen dificultades para realizar las pruebas de función respiratoria y pueden presentar un patrón diferente de asma, principalmente un patrón combinado neutrofílico y eosinofílico con una obstrucción más grave de la vía respiratoria y características fisiológicas

Cuadro 7-4 Diagnóstico diferencial del asma

- Apnea obstructiva del sueño
- Aspiración de cuerpo extraño
- Bronquiolitis
- Cardiopatía (p. ej., insuficiencia cardíaca)
- Disfunción de las cuerdas vocales
- Embolia pulmonar
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Enfermedades de las vías respiratorias altas (p. ej., síndrome de tos de la vía respiratoria alta)
- Fibrosis quística
- Infiltrado pulmonar con eosinofilia (síndrome IPE)
- Laringotraqueomalacia, estenosis traqueal
- Mala forma física
- Otras causas de tos (p. ej., bronquitis eosinofílica crónica, ERGE, IECA)
- Respiración disfuncional (p. ej., síndrome de hiperventilación)
- Tumor traqueobronquial

ERGE, enfermedad por reflujo gastroesofágico; IECA, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

relacionadas con el envejecimiento del pulmón⁶⁸. En esta población, se suele diagnosticar erróneamente una EPOC.

Asma en deportistas

Los deportistas pueden presentar una HRB o asma menos sensible al tratamiento⁶⁹. Debido a que los síntomas son poco fiables y los flujos espiratorios suelen ser normales, a menudo es necesario realizar pruebas de provocación bronquial.

Afecciones que pueden simular el asma

Muchas afecciones pueden confundirse o asociarse con asma, que puede influir en sus manifestaciones (**cuadro 7-4**). Entre estas afecciones, hay que citar los síndromes de respiración disfuncional, como el síndrome de disfunción de las cuerdas vocales e hiperventilación^{70,71}, las enfermedades de las vías respiratorias altas, la mala forma física, los síntomas relacionados con la obesidad, la embolia pulmonar, la apnea obstructiva del sueño (AOS) y las neoplasias de las vías respiratorias. La EPOC inducida por tabaquismo y la insuficiencia cardíaca pueden manifestarse con síntomas similares al asma en pacientes ancianos. Otros cuadros similares menos frecuentes son las bronquiectasias, las vasculitis (p. ej., síndrome de Churg-Strauss), la fibrosis quística y las mastocitosis.

Diagnóstico en la infancia

La historia natural de las sibilancias pediátricas es compleja. La evaluación se complica aún más por la dificultad para obtener unos parámetros objetivos de la función respiratoria y por la complejidad de los fenotipos de sibilancias.

Anamnesis y exploración

La presencia de múltiples indicadores clave aumenta la probabilidad de que un niño tenga asma (**cuadro 7-5**). Se deben documentar los factores de riesgo, los síntomas, desencadenantes y la obstrucción reversible del flujo aéreo cuando sea posible, al igual que en los adultos.

Entre los factores de riesgo, hay que citar los antecedentes personales o familiares de enfermedad atópica. Se deben documentar la edad de inicio, la cronología y el patrón de las sibilancias, la relación de los episodios con las viriasis y con la alimentación, las enfermedades concurrentes, la respuesta a tratamientos previos y los factores socioambientales que contribuyan a las enfermedades concurrentes (**cuadro 7-2**).

Entre las características atípicas sugestivas de un diagnóstico alternativo, se incluyen los síntomas que comienzan al nacer, las sibilancias continuas, el retraso del crecimiento, la ausencia de respuesta a fármacos y la ausencia de asociación con desencadenantes típicos, como las infecciones respiratorias virales altas o la exposición a alérgenos después de la sensibilización. En el **cuadro 7-6** se enumeran los diagnósticos diferenciales del asma y las enfermedades concurrentes, mientras que en la **tabla 7-4** se muestra su frecuencia relativa por edad. La exploración física puede ser normal; los signos que incrementan la probabilidad son: hiperinsuflación torácica,

Cuadro 7-5 Síntomas clave indicadores para considerar un diagnóstico de asma

- | | |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Sibilancias: sonidos sibilantes de tono agudo al espirar (la exploración de tórax normal sin sibilancias no descarta el asma) 2. Antecedentes de cualquiera de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Tos (sobre todo por la noche) • Sibilancias recidivantes • Disnea recidivante • Opresión torácica recidivante 3. Los síntomas aparecen o empeoran en presencia de: <ul style="list-style-type: none"> • Ejercicio • Infección viral | <ul style="list-style-type: none"> • Agentes inhalados (p. ej., animales con piel o pelo, ácaros del polvo doméstico, mohos, polen) • Irritantes (tabaco o humo de leña, sustancias químicas en el aire) • Cambios meteorológicos • Expresión emocional intensa (reír o llorar con mucha intensidad) • Estrés • Menstruaciones <ol style="list-style-type: none"> 4. Los síntomas aparecen o empeoran por la noche y despiertan al paciente |
|--|--|

(Modificado del National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma: Full Report 2007. Disponible en: <<http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/asthgdln.pdf>>; [consultado el 7 de julio de 2015].)

Cuadro 7-6 Diagnóstico diferencial del asma en lactantes y niños**ENFERMEDADES DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS ALTAS**

- Rinitis y sinusitis alérgicas

OBSTRUCCIÓN QUE AFECTA A LAS VÍAS RESPIRATORIAS DE GRAN CALIBRE

- Cuerpo extraño traqueal o bronquial
- Disfunción de las cuerdas vocales
- Anillos vasculares o membranas laríngeas
- Laringotraqueomalacia, estenosis traqueal o bronquial
- Adenopatías o tumores

OBSTRUCCIÓN QUE AFECTA A LAS VÍAS RESPIRATORIAS DE PEQUEÑO CALIBRE

- Bronquiolitis viral o bronquiolitis obliterante
- Fibrosis quística
- Displasia broncopulmonar (enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad)
- Cardiopatía

OTRAS

- Tos recidivante no causada por asma (infección, hábito de toser, goteo posnasal)
- Aspiración por disfunción de la deglución o enfermedad por reflujo gastroesofágico

(Modificado del National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma: Full Report 2007. Disponible en: <<http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/asthgdln.pdf>>; [consultado el 7 de julio de 2015].)

uso de los músculos accesorios, hombros encorvados, tórax en tonel, sibilancias durante la respiración normal o la espiración forzada, rinitis y dermatitis. Las sibilancias unilaterales pueden indicar la aspiración de un cuerpo extraño.

Estudios radiográficos

Los estudios radiográficos no son necesarios para el diagnóstico rutinario, aunque pueden ser útiles en caso de incertidumbre diagnóstica.

Pruebas de función respiratoria

Las pruebas de función respiratoria (PFR) con espirometría deberían poder realizarse en atención primaria en la mayoría de los niños mayores de 6 años. El FEM es adecuado para monitorizar las tendencias en el control del asma a lo largo del tiempo en niños a partir de 4 años, pero es menos útil para el diagnóstico del asma o la clasificación de la gravedad. El VEMS suele ser normal en los niños con asma, pero la proporción VEMS/CVF disminuye a medida que la gravedad del asma aumenta. Se pueden realizar determinaciones antes y después del uso de broncodilatadores, con mejoras del 12% o mayores del VEMS clínicamente significativas, aunque en muchos casos no se logra este nivel de reversibilidad⁷². Las PFR especializadas incluyen la pletismografía, la oscilometría de impulso y las pruebas en lactantes, que están disponibles en la mayoría de los centros médicos pediátricos, pero no en atención primaria. La pletismografía permite medir los volúmenes pulmonares y la mecánica de la vía respiratoria (resistencia, conductancia, conductancia específica). La oscilometría de impulso (*impulse oscillometry*, IOS) se basa en la resistencia del sistema respiratorio y la reactancia producida por un altavoz colocado sobre el sistema respiratorio del niño

TABLA 7-4 Diagnóstico diferencial de las sibilancias relacionado con la edad

Afección	Frecuencia relativa de aparición		
	Lactancia	Infancia	Adolescencia
Asma	+	+++	+++
Malacia de la vía respiratoria	++	+	—
Fibrosis quística	+++	+	±
Cuerpo extraño	++	+++	±
Infección de la vía respiratoria	+++	++	+
Displasia broncopulmonar	+++	+	—
Discinesia ciliar primaria	+	++	+
Bronquiectasia	+	+	+
Anomalías congénitas (anillo vascular)	+++	+	—
Disfunción de las cuerdas vocales	—	±	++
Tumores	±	±	±
Síndromes de aspiración	+	±	±
Edema pulmonar	+	+	+

—, es improbable en este grupo de edad; +, es probable en este grupo de edad; ± puede aparecer en este grupo de edad. (Modificada de Bierman CW, Pearlman DS, eds. Allergic diseases from infancy to adulthood. 2.ª ed. Filadelfia: Saunders; 1988.)

durante la respiración tranquila a volumen corriente. Una prueba de función respiratoria que utiliza la compresión toracoabdominal proporciona en los lactantes resultados similares a los de las maniobras voluntarias realizadas en adultos. Estas pruebas requieren sedación, pero se toleran bien. Si el diagnóstico no está claro, las pruebas de provocación bronquial pueden ser útiles.

Evaluación de laboratorio

No suele ser necesaria para el diagnóstico del asma infantil. La presencia de eosinofilia o una concentración sérica total elevada de IgE es útil, pero no es necesariamente diagnóstica del asma. La evaluación de la competencia inmunitaria podría mostrar la presencia de una deficiencia inmunitaria. La prueba del cloruro en el sudor, una biopsia para evaluar la estructura ciliar y la broncoscopia son importantes para el diagnóstico de otras enfermedades. La IgE específica de alérgeno frente a ácaros, polen de árboles, polen de gramíneas o caspa animal es infrecuente durante los primeros años de la vida, pero aumenta durante los años preescolares. Un total del 60% de los niños con alto riesgo de desarrollar asma estaban sensibilizados a aeroalérgenos y/o alérgenos alimentarios a los 2-3 años. La presencia de IgE específica de alérgeno se determina utilizando la prueba de radioalergoadsorción (RAST o ImmunoCAP) o prueba de punción cutánea.

Monitorización del asma

El asma es una afección variable, y es necesario monitorizarla para garantizar tanto el control actual como la reducción del riesgo futuro. Según la GINA, el asma está controlada cuando no hay síntomas diurnos, limitaciones de las actividades, síntomas ni despertares nocturnos, ni necesidad de medicación sintomática, cuando la función respiratoria es normal o casi normal y no hay exacerbaciones (tabla 7-5). El objetivo del tratamiento es mantener el control con la mínima cantidad de medicación. La evaluación del control se basa en la respuesta del paciente al tratamiento (tabla 7-6); las categorías son *bien controlada*, *no bien controlada* y *muy mal controlada*. Aunque pueden lograrse niveles elevados de control para la mayoría de los pacientes con un asma leve o moderada en los ensayos clínicos, en la asistencia del asma en la «vida real», no es infrecuente que el control sea malo y a menudo los pacientes no lo refieren o los médicos no lo aprecian por completo. Una asistencia proactiva estructurada por parte de los médicos de atención primaria, con al menos una evaluación anual del control y que incluya instrucciones sobre el autotratamiento mejora los resultados relacionados con el asma^{73,74}.

TABLA 7-5 Niveles de control del asma

A. Evaluación del control clínico actual (preferiblemente a lo largo de 4 semanas)			
Característica	Controlado (todo lo siguiente)	Parcialmente controlado (cualquier parámetro presente)	No controlado
Síntomas diurnos	Ninguno (2 veces o menos/semana)	Más de 2 veces/semana	Tres o más características de asma parcialmente controlado ^{*,†}
Limitación de las actividades	Ninguna	Cualquiera	
Síntomas/despertares nocturnos	Ninguno	Cualquiera	
Necesidad de tratamiento para el alivio/rescate	Ninguna (2 veces o menos/semana)	Más de 2 veces/semana	
Función respiratoria (FEM o VEMS) [‡]	Normal	<80% del valor teórico o del mejor valor personal (si se conoce)	
B. Evaluación del riesgo futuro (riesgo de exacerbaciones, inestabilidad, disminución rápida de la función pulmonar, efectos secundarios)			
Las características que se asocian con un mayor riesgo de efectos adversos en el futuro son un mal control clínico, exacerbaciones frecuentes en el año previo*, cualquier ingreso en cuidados intensivos por asma, VEMS bajo, exposición a humo de cigarrillos, fármacos en dosis alta.			

*Cualquier exacerbación obliga a revisar el tratamiento de mantenimiento para asegurar que es adecuado.

†Por definición, una exacerbación en cualquier semana hace que esa sea una semana sin control.

‡Sin administración de broncodilatador. La función respiratoria no es una prueba fiable en niños de 5 años y menores.

(De la Global Initiative for Asthma (GINA), 2012. Disponible en: <<http://ginasthma.org/>>.)

TABLA 7-6 Evaluación del control del asma en pacientes a partir de 12 años

Categoría de control/ componente	Clasificación del control del asma: frecuencia/características del componente		
	Bien controlada	No bien controlada	Muy mal controlada
Alteración			
Síntomas	≤2 días/semana	>2 días/semana, pero no a diario	Durante todo el día
Despertares nocturnos	≤2 al mes	3-4 al mes	7 a la semana
Interferencia con la actividad normal	Ninguna	Limitación menor	Extremadamente limitada
Uso de SABA para el control de los síntomas	≤2 días/semana	>2 días/semana	Varias veces al día
VEMS o flujo máximo	>80% del valor teórico o del mejor valor personal	60-80% del valor teórico o del mejor valor personal	<60% del valor teórico o del mejor valor personal
Puntuaciones en cuestionarios validados			
ATAQ	0	1-2	1-2
ACQ	≤0,75	≥1,5	N/A
ACT	≥20	16-19	≤15
Riesgo			
Exacerbaciones que requieren corticoides sistémicos orales	0-1/año Considerar la gravedad y el intervalo desde la última exacerbación	≥2/año	
Pérdida progresiva de función	La evaluación requiere seguimiento a largo plazo		
Efectos adversos relacionados con el tratamiento	Los efectos secundarios de la medicación pueden oscilar en intensidad de ninguno o muy problemáticos y molestos. El nivel de intensidad no se correlaciona con los niveles específicos de control, pero debería considerarse en la evaluación global del riesgo		
Acción recomendada para el tratamiento	Mantener el escalón actual de tratamiento Seguimiento periódico cada 1-6 meses para mantener el control Considerar bajar un escalón si el asma está bien controlada durante al menos 3 meses	Subir un escalón y reevaluar en 3-6 meses. En caso de efectos secundarios, considerar opciones terapéuticas alternativas	Considerar un ciclo corto de corticoides sistémicos orales. Subir 1-2 escalones y reevaluar en 2 semanas. En caso de efectos secundarios, considerar opciones terapéuticas alternativas

ACQ, Asthma Control Questionnaire; ACT, Asthma Control Test; ATAQ, Asthma Treatment Assessment Questionnaire; CVF, capacidad vital forzada; N/A, no aplicable; SABA, β_2 -agonista de acción corta; VEMS, volumen espiratorio máximo en 1 segundo.

(Del National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma: Full Report 2007. Disponible en: <<http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/asthgdln.pdf>>; [consultado el 7 de julio de 2015.]

Cuadro 7-7 Dominios de resultados utilizados en la evaluación de la gravedad del asma y el control de la enfermedad

ALTERACIÓN

- Síntomas
- Despertares nocturnos
- Uso de β_2 -agonistas de acción corta para el control de los síntomas
- Interferencia con la actividad normal
- Función respiratoria

RIESGO

- Exacerbaciones
- Pérdida progresiva de la función respiratoria
- Efectos secundarios de la medicación

(Del National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma: Full Report 2007. Disponible en: <<http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/asthgdln.pdf>>; [consultado el 7 de julio de 2015].)

Dado que el asma es sobre todo un trastorno inflamatorio de las vías respiratorias, la actividad de la enfermedad puede monitorizarse utilizando biomarcadores de inflamación, como los eosinófilos en el esputo y la FeNO. Aunque los primeros son más difíciles de determinar en atención primaria, la FeNO puede evaluarse actualmente con los espirómetros más pequeños modernos⁵⁷.

Gravedad

La gravedad del asma refleja la actividad de la enfermedad subyacente, y la definición se basa en la intensidad y la frecuencia de los síntomas y en el grado de alteración de la función respiratoria⁷⁵. La gravedad se evalúa antes de comenzar el tratamiento o por el nivel de medicación necesario para lograr el control del asma. La gravedad puede variar a lo largo del tiempo, lo que refleja los cambios de la respuesta o de la naturaleza intrínseca de la enfermedad.

El asma leve o intermitente se caracteriza por síntomas mínimos y una función respiratoria casi óptima, que por lo general solo requiere un uso esporádico de un β_2 -agonista de acción prolongada (SABA, de *short-acting β_2 -agonist*). El asma persistente leve se define por la necesidad de una dosis baja de CI para lograr el control. El asma moderada requiere una dosis mayor de CI o medicación adicional, y el asma grave requiere dosis altas de CI y medicación adicional con o sin corticoides. En el contexto de la gravedad y el control del asma, hay dos ámbitos principales: alteración y riesgo (cuadro 7-7). La *alteración* se refiere a la frecuencia e intensidad de los síntomas actuales, basándose en cinco factores: síntomas diurnos, despertares nocturnos, uso de SABA para el control de los síntomas, interferencia con la actividad y función respiratoria. El *riesgo* se centra en tres elementos: exacerbaciones, pérdida progresiva de función respiratoria y efectos secundarios de la medicación.

Control de los síntomas

Se han estandarizado cuestionarios validados (como el Asthma Control Questionnaire, ACQ; el Asthma Control Scoring System, ACSS; el Asthma Control Test, ACT; y sus equivalentes pediátricos, como el Pediatric Asthma Control Test). Estos cuestionarios son preferibles a preguntas individuales, porque evalúan el control global de la enfermedad. Se dispone de umbrales de control para el asma «controlada», «parcialmente controlada» y «no controlada» para la mayoría de los cuestionarios. Los pacientes no controlados requieren una evaluación del cumplimiento, de la técnica del inhalador y de la conducta de autotratamiento, pero puede que sea necesario subir un escalón del tratamiento. En cambio, en los pacientes con buen control, es posible que se pueda reducir el nivel de tratamiento.

Exacerbaciones

Las exacerbaciones se definen por la necesidad de ciclos cortos de corticoides orales y/o de tratamiento urgente. La frecuencia del uso de corticoides orales, de visitas a urgencias, de ingresos hospitalarios y de un uso no programado de la asistencia sanitaria debería registrarse. Siempre que sea posible, la frecuencia, la gravedad y las causas de las exacerbaciones asmáticas deberían documentarse. Las exacerbaciones que se han producido en el pasado reciente son un fuerte factor predictivo de exacerbaciones en el futuro⁷⁶. En todos los pacientes que han sufrido una exacerbación, se debe evaluar su conducta de autotratamiento de la enfermedad y se les debe proporcionar un plan de

autotratamiento actualizado por escrito. Un mal cumplimiento de los CI, el uso excesivo de SABA, las conductas de riesgo como el tabaquismo y una técnica deficiente de uso de los inhaladores pueden ser factores importantes y potencialmente reversibles que aumentan el riesgo de exacerbación.

Calidad de vida relacionada con el asma

La calidad de vida (CDV) es una dimensión del asma centrada en el paciente que puede no correlacionarse bien con la realidad actual de control, función respiratoria o biomarcadores, pero refleja la experiencia que tiene el paciente del asma en su vida. La calidad de vida y los síntomas son dominios solapados, pero individuales, del control del asma; por ejemplo, es posible tener síntomas leves, pero una alteración de la CDV, por ejemplo, en el caso de un paciente que evita el ejercicio físico o el deporte para prevenir los síntomas de asma inducida por el ejercicio. Los cuestionarios validados de CDV, ya sean «genéricos», que miden el estado de salud global (p. ej., SF36, EQ5D) o «específicos de la enfermedad», que miden el impacto específico del asma (p. ej., Asthma QoL Questionnaire), pueden ayudar a predecir el uso de la asistencia sanitaria y las exacerbaciones futuras, además de caracterizar el impacto de la enfermedad sobre el individuo. Estos cuestionarios suelen utilizarse en los contextos de la investigación, pero su papel en la monitorización clínica rutinaria del asma está peor establecido.

Función respiratoria

Las mediciones del FEM deberían utilizarse para monitorizar el control. Lo ideal sería comparar el FEM con el mejor valor del paciente. Además, se puede utilizar para la monitorización domiciliaria. Es más útil en las formas graves e inestables de asma, o cuando los pacientes tienen dificultades a la hora de interpretar sus síntomas respiratorios (lo que se denomina «infrapercepción», y que solo permite apreciar los grados avanzados de broncoconstricción). También es útil para documentar los efectos del tratamiento o de los desencadenantes ambientales, sobre todo en el puesto de trabajo. En estos pacientes se puede aplicar un plan de acción para el asma basado en el FEM, además de en los síntomas (o en lugar de en ellos). La espirometría reiterada (p. ej., de forma anual) puede mostrar el desarrollo de un estancamiento o empeoramiento de la función pulmonar, que puede indicar un síndrome de solapamiento asma-EPOC (SSAE) en fumadores o la aparición de remodelación de la vía respiratoria y la posible necesidad de un tratamiento más intensivo.

Uso de medicación de rescate

Cuando el asma está bien controlada, el uso de broncodilatadores de acción corta de rescate debería ser ocasional o nulo. La necesidad de utilizar medicación de rescate más de dos días a la semana indica un control subóptimo y la necesidad de revisar el tratamiento de mantenimiento. Si se conoce la frecuencia de solicitud de nuevas recetas de SABA, es una guía útil del uso de dicha medicación, que los pacientes suelen infranotificar. El uso excesivo de fármacos SABA se asocia a un riesgo mayor de exacerbación, hospitalización y mortalidad.

Cumplimiento de la medicación habitual y técnica del inhalador

Un aspecto importante y a menudo descuidado de la monitorización del asma es evaluar si la medicación prescrita se utiliza correctamente. Una infrautilización de la medicación habitual, sobre todo de los CI, es muy frecuente y se asocia a un control deficiente⁷⁷. Las razones del incumplimiento son complejas y pueden clasificarse a grandes rasgos en incumplimiento «involuntario» y «voluntario»⁷⁸. En el incumplimiento involuntario, el paciente olvida tomarse la medicación, no puede conseguirla o tiene una técnica de inhalación inadecuada, de modo que la medicación no llega bien al pulmón. El «incumplimiento voluntario» se produce cuando el paciente toma la decisión de no utilizar la medicación prescrita, lo que suele afectar al uso de CI. Esto suele deberse a una subestimación de la eficacia de los CI y a una sobreestimación de los riesgos de efectos secundarios, e indica la necesidad de mejorar la educación sobre el autotratamiento. Se ha demostrado que la detección del incumplimiento de los CI mediante la monitorización de la petición de nuevas recetas u otros métodos, así como una conversación posterior con el paciente, mejoran el cumplimiento y los resultados relacionados con el asma⁷⁹.

Plan de acción personal contra el asma

Un factor clave para la asistencia satisfactoria del asma es el autotratamiento eficaz y todos los pacientes deberían recibir educación sobre el asma y un plan de acción personal sobre la

enfermedad por escrito⁸⁰, que debería revisarse y reforzarse anualmente y después de cualquier episodio de pérdida de control. El plan de acción debería incluir instrucciones sobre el tratamiento diario, así como estrategias específicas para resolver el empeoramiento de los síntomas asmáticos y la pérdida del control de la enfermedad. Se debería proporcionar un plan de acción por escrito (fig. 7-8). Por lo general, el plan de acción incluye tres niveles: «*Me siento bien*» (zona verde), «*no me siento bien*» (zona amarilla) y «*me siento fatal*» (zona roja). El plan de acción engloba los síntomas y puede abarcar la función respiratoria, por lo general medida con un espirómetro de flujo máximo. Es fundamental proporcionar instrucciones comprensibles y aceptables sobre las acciones que deben llevarse a cabo en caso de pérdida de control.

TRATAMIENTO DEL ASMA

Tratamiento a largo plazo en adultos

Dado que es una enfermedad crónica, un factor clave es establecer una colaboración satisfactoria entre el paciente y el médico, incluyendo la educación sobre el autotratamiento. Esto comprende identificar las características del asma del paciente, educarlo sobre su control, revisar los fármacos (incluidas sus acciones y uso) y desarrollar un plan de acción.

Control de los factores ambientales

Es importante identificar los factores ambientales que puedan afectar al control del asma. Los alérgenos pueden identificarse mediante pruebas cutáneas o serológicas, así como por la correlación entre la exposición y los síntomas. Aunque la evitación de los alérgenos tiene limitaciones, se debe intentar reducir la exposición siempre que sea posible. La exposición activa y pasiva al humo de cigarrillos debería minimizarse, pues el tabaquismo aumenta la gravedad del asma y reduce la respuesta a los CI⁸¹.

Enfermedades concurrentes

Debería aplicarse un tratamiento de las enfermedades coexistentes, como la rinosinusitis crónica, la enfermedad por reflujo gastroesofágico, la obesidad y los problemas psicosociales. La obesidad, con el consiguiente incremento del índice de masa corporal (IMC), se ha convertido en un problema significativo de salud pública y puede comprometer la fisiología respiratoria. Un incremento del IMC se asocia a una mayor morbilidad por asma y a la necesidad de múltiples fármacos⁴⁹. Los problemas psicológicos son hasta 6 veces más frecuentes en personas con asma que en la población general, y el mal control del asma se asocia con resultados de todo tipo. Los mecanismos subyacentes a esta relación y la eficacia de las intervenciones psicológicas no se conocen en detalle. Los factores psicológicos pueden afectar a las vías inmunológicas, la percepción de los síntomas y la conducta⁸². Los ejercicios de control de la respiración, la recomendación de una respiración diafragmática nasal lenta y constante, así como los consejos para evitar la hiperventilación, pueden ser útiles como tratamiento complementario en los pacientes con síntomas y alteración de la calidad de vida a pesar de la farmacoterapia estándar⁸³.

Tratamiento farmacológico en adultos

Los fármacos usados en el tratamiento del asma se clasifican en: *alivio rápido* y *control a largo plazo* (cuadro 7-8). Los fármacos para el alivio rápido (p. ej., SABA) actúan reduciendo rápidamente la obstrucción del flujo aéreo, mientras que los fármacos para el control a largo plazo (p. ej., corticoides) regulan la inflamación de la vía respiratoria y sus consecuencias.

Fármacos para el alivio rápido

β_2 -agonistas de acción corta. Los SABA albuterol (salbutamol), levalbuterol y pirbuterol son broncodilatadores inhalados eficaces y constituyen los agentes de elección para el alivio agudo de los síntomas.

Anticolinérgicos. El bromuro de ipratropio es un antagonista colinérgico muscarínico y se emplea en el asma, sobre todo en pacientes con intolerancia a los β_2 -agonistas o que obtienen un beneficio limitado del uso de SABA⁸⁴. El tiotropio es un agente anticolinérgico de acción prolongada usado en la EPOC, pero los datos sobre su uso en el asma están empezando a publicarse ahora⁸⁵.

Mi plan de acción para el asma

Nombre del paciente: _____

Número de historia clínica: _____

Nombre del médico: _____ Fecha de nacimiento: _____

Teléfono del médico: _____ Cumplimentado por: _____ Fecha: _____

Fármacos para el control a largo plazo	Cantidad	Frecuencia	Otras instrucciones
		____ veces al día TODOS LOS DÍAS	
		____ veces al día TODOS LOS DÍAS	
		____ veces al día TODOS LOS DÍAS	
		____ veces al día TODOS LOS DÍAS	
Fármacos para el alivio rápido	Cantidad	Frecuencia	Otras instrucciones
		Tomar SOLO si se precisa	NOTA: si se necesita este fármaco con frecuencia, se debe llamar al médico para valorar el aumento de los fármacos de control.

Instrucciones especiales cuando me siento ● **bien**, ● **no bien** y ● **muy mal**

ZONA VERDE

Me siento *bien*
(Mi **flujo espiratorio máximo** está en la zona **VERDE**)

Flujo máximo
Mi mejor valor personal

Prevenir los síntomas de asma a diario:

- Tomar mis fármacos para el control a largo plazo (arriba) a diario
- Antes del ejercicio, tomar ____ pulverizaciones de _____
- Evitar las cosas que me empeoran el asma como: _____

ZONA AMARILLA

No me *siento bien*
(Mi **flujo espiratorio máximo** está en la zona **AMARILLA**)
Mis síntomas incluyen uno o más de los siguientes:

- Sibilancias
- Opresión torácica
- Tos
- Disnea
- Despertar nocturno con síntomas de asma
- Disminución de la capacidad de realizar actividades habituales
- _____
- _____

80% del mejor valor personal

PRECAUCIÓN: debería seguir tomando mis fármacos para el control del asma a largo plazo a diario Y:

- Tomar _____

Si aún así no me siento bien, o mi flujo máximo no está en la *Zona verde* en el plazo de 1 hora, debería:

- Aumentar _____
- Añadir _____
- Llamar _____

ZONA ROJA

Me siento *muy mal*
(Mi **flujo espiratorio máximo** está en la zona **ROJA**)
Los signos de alerta pueden incluir uno o más de los siguientes:

- Cada vez me cuesta más respirar
- No puedo dormir o hacer actividades normales debido a las dificultades respiratorias

50% del mejor valor personal

Litros/min
Espirómetro de flujo máximo

¡ALERTA MÉDICA! Se debe obtener ayuda

- Tomar _____ hasta que se obtenga ayuda de inmediato
- Tomar _____
- Llamar _____

¡PELIGRO!
¡Obtener ayuda de inmediato! Llamar a urgencias si hay dificultades para caminar debido a la disnea o si los labios o las uñas están grises o azules

Fuente: Adaptado y reimpreso con autorización de la iniciativa Regional Asthma Management and Prevention (RAMP), un programa del Public Health Institute. <http://www.calasthma.org/uploads/resources/actionplanpdf.pdf>. San Francisco Bay Area Regional Asthma Management Plan.

Figura 7-8 Plan de acción de muestra para el asma en adultos, presentado en el Expert Panel Report 3 (EPR-3). (Del National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma: Full Report 2007. Disponible en: <<http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/asthgdln.pdf>>; [consultado el 7 de julio de 2015.]

Cuadro 7-8 Clasificaciones de los fármacos para el tratamiento del asma

FÁRMACOS PARA EL ALIVIO RÁPIDO

- β_2 -agonistas de acción corta
- Anticolinérgicos
- Corticoides sistémicos

FÁRMACOS PARA CONTROL A LARGO PLAZO

- Corticoides inhalados y sistémicos
- β_2 -agonistas de acción prolongada
- Antagonistas del receptor de leucotrieno
- Metilxantinas
- Cromoglicato/nedocromilo
- Anticolinérgicos
- Omalizumab

TABLA 7-7 Posología diaria comparativa estimada de corticoides inhalados para niños mayores* y adultos con asma

Fármaco	Dosis baja diaria, adultos	Dosis intermedia diaria, adultos	Dosis alta diaria, adultos
Beclometasona HFA 40 o 80 μg /pulverización	80-240 μg	241-480 μg	>480 μg
Ciclesonida IDM 80 μg /pulverización, 160 μg /pulverización	80-240 μg	241-320 μg	>320 μg
Budesonida IPS 90, 180, o 200 μg /inhalación	180-600 μg	601-1.200 μg	>1.200 μg
Flunisolida 250 μg /pulverización	500-1.000 μg	1.001-2.000 μg	>2.000 μg
Flunisolida HFA 80 μg /pulverización	320 μg	321-640 μg	>640 μg
Fluticasona			
HFA/IDM: 44, 110, o 220 μg /pulverización	88-264 μg	265-440 μg	>440 μg
IPS 50, 100, o 250 μg /inhalación	100-300 μg	301-500 μg	>500 μg
Mometasona IPS 200 μg /inhalación	200 μg	400 μg	>400 μg
Triamcinolona acetónido 75 μg /pulverización	300-750 μg	751-1.000 μg	>1.500 μg

*A partir de 12 años de edad.

HFA, hidrofluoroalcano; IDM, inhalador dosimétrico; IPS, inhalador de polvo seco.

(Del National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma: Full Report 2007. Disponible en: <<http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/asthgdln.pdf>>; [consultado el 7 de julio de 2015.]

Fármacos para el control a largo plazo

Los fármacos para el control a largo plazo se usan a diario para regular la inflamación de la vía respiratoria.

Corticoides. Los corticoides son la principal medicación antiinflamatoria que se utiliza en el control a largo plazo del asma. Mejoran tanto la alteración como el riesgo, pero no tienen actividades modificadoras de la enfermedad, y sus efectos desaparecen cuando se interrumpen⁸⁶. Sus acciones antiinflamatorias son amplias y afectan a la función de los linfocitos, sobre todo a la producción de linfocitos T cooperadores tipo 2 (Th2), así como a la migración y activación de las células inflamatorias.

Los corticoides inhalados (CI) tienen unos efectos secundarios a largo plazo mínimos en dosis bajas a moderadas. Se dispone de múltiples formulaciones, que pueden utilizarse en dosis bajas, intermedias o altas, dependiendo de la gravedad subyacente (tabla 7-7). Los corticoides orales se usan en pulsos a corto plazo para las exacerbaciones agudas, y su uso habitual se ve limitado por los efectos secundarios asociados.

Modificadores de leucotrienos. Los modificadores de leucotrienos interfieren con la vía de los leucotrienos, e incluyen los LTRA montelukast y zafirlukast, así como el zileutón, que inhibe la vía de la 5-lipoxigenasa. Los modificadores de leucotrienos, como el montelukast, son opciones alternativas para el asma persistente leve⁸⁷, y pueden usarse en combinación con los CI en el asma más grave.

β_2 -agonistas de acción prolongada. Los LABA (salmeterol y formoterol, tabla 7-8) son broncodilatadores inhalados que mejoran el flujo aéreo durante al menos 12 horas. No se usan en

monoterapia en el asma por razones de seguridad, sino que se administran junto con un CI (p. ej., fluticasona-salmeterol, budesonida-formoterol y mometasona-formoterol) (tabla 7-9). Se dispone de fármacos de combinación CI-LABA en dosis baja, media y alta, en función de la dosis de CI y permiten un mayor control de las alteraciones y exacerbaciones⁸⁸. El indacaterol es un LABA con una duración de la broncodilatación de 24 horas, pero su uso en el asma aún no está autorizado por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense.

Inmunomodulación. En la actualidad, el omalizumab (anticuerpo anti-IgE) es el único inmunomodulador autorizado y se administra como un anticuerpo monoclonal inyectable que se une a la IgE, lo que impide la unión a su receptor y, por consiguiente, ocasiona una pérdida de receptores de IgE. El omalizumab se recomienda en pacientes con asma grave en las Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma (EPR-3, Expert Panel Report 3) estadounidenses, en los escalones 5 y 6, en los pacientes con mal control, aumento de la IgE y evidencia de IgE específica de alérgeno. Mejora el control y reduce las exacerbaciones asmáticas. Otros inmunomoduladores

TABLA 7-8 Posología habitual de β_2 -agonistas de acción prolongada (LABA) para niños mayores* y adultos con asma

Fármaco	Formulación	Dosis	Comentarios
			Los LABA inhalados no deberían utilizarse nunca en monoterapia para el alivio de los síntomas ni en las exacerbaciones. Usar con CI.
Salmeterol	IPS 50 µg/blíster	1 blíster cada 12 h	Puede disminuir la duración de protección contra el BIE con el uso habitual.
Formoterol	IPS 12 µg/cápsula de uso único	1 cápsula cada 12 h	Cada cápsula es para un único uso; no se deberían administrar dosis adicionales durante al menos 12 h. Las cápsulas deberían utilizarse solo con el inhalador Aerolizer y no deberían tomarse por vía oral.

*A partir de 12 años de edad.

BIE, broncoespasmo inducido por ejercicio; CI, corticoide inhalado; IPS, inhalador de polvo seco.

(Modificada del National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel Report 3 EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma: Full Report 2007. Disponible en: <<http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/asthgdln.pdf>>; [consultado el 7 de julio de 2015.]

TABLA 7-9 Posología habitual del tratamiento combinado con corticoide inhalado y β_2 -agonistas de acción prolongada (LABA) para niños mayores* y adultos con asma

Agente combinado	Formulación	Dosis	Comentarios
Fluticasona-salmeterol	IPS 100 µg/50 µg, 250 µg/50 µg, o 500 µg/50 µg HFA 45 µg/21 µg, 115 µg/21 µg, o 230 µg/21 µg	1 inhalación/12 h; la dosis depende de la gravedad del asma	100/50 IPS o 45/21 HFA: para pacientes con asma no controlada con CI en dosis baja o intermedia 250/50 IPS o 115/21 HFA: para pacientes con asma no controlada con CI en dosis intermedia o alta
Budesonida-formoterol	HFA, IDM 80 µg/4,5 µg, 160 µg/4,5 µg	2 inhalaciones/12 h; la dosis depende de la gravedad del asma	80/4,5: para pacientes con asma no controlada con CI en dosis baja o intermedia 160/4,5: para pacientes con asma no controlada con CI en dosis intermedia o alta
Mometasona-formoterol	HFA, IDM 50 µg/5 µg, 100 µg/5 µg, o 200 µg/5 µg,	2 inhalaciones/12 h; la dosis depende de la gravedad del asma	50/5: para pacientes con asma no controlada con CI en dosis baja 100/5: para pacientes con asma no controlada con CI en dosis intermedia 200/5: para pacientes con asma no controlada con CI en dosis alta

*A partir de 12 años de edad.

HFA, hidrofluoroalcano; IDM, inhalador dosimétrico; IPS, inhalador de polvo seco.

(Del National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma – Full Report 2007. Disponible en: <<http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/asthgdln.pdf>>; [consultado el 7 de julio de 2015.]

(metotrexato, ciclosporina e inmunoglobulina intravenosa) se han evaluado en el asma, con efectos inconstantes.

Metilxantinas. La teofilina de liberación prolongada tiene una actividad broncodilatadora pequeña, y su uso en el asma se ve limitado por la toxicidad y una eficacia modesta, así como por la necesidad de monitorizar las concentraciones séricas de teofilina.

Cromoglicato sódico y nedocromilo sódico. El cromoglicato sódico y el nedocromilo sódico interfieren con los mecanismos de activación de los mastocitos para reducir la liberación de mediadores inflamatorios. Aunque estos compuestos son extremadamente seguros, su uso en pacientes mayores de 12 años es escaso y, en algunos países, la disponibilidad es limitada en la actualidad.

Estrategia escalonada para el tratamiento del asma

Las directrices recomiendan que el tratamiento se personalice según las necesidades, circunstancias y respuesta de cada paciente. La estrategia escalonada para el tratamiento del asma (fig. 7-9) se basa en la premisa de que la gravedad creciente se controla con más eficacia mediante cantidades mayores de medicación, sobre todo de antiinflamatorios.

Asma intermitente

Asistencia de escalón 1. Asma intermitente, que se caracteriza por síntomas durante menos de 3 días a la semana, menos de dos despertares nocturnos al mes, uso de SABA menos de 2 días a la semana, actividad normal, función respiratoria normal y frecuencia de exacerbaciones de 0-1 al año (tabla 7-10).

Los SABA son eficaces para el alivio sintomático y para normalizar la función respiratoria. Los anticolinérgicos de acción corta no se suelen recomendar debido a un inicio de acción más lento

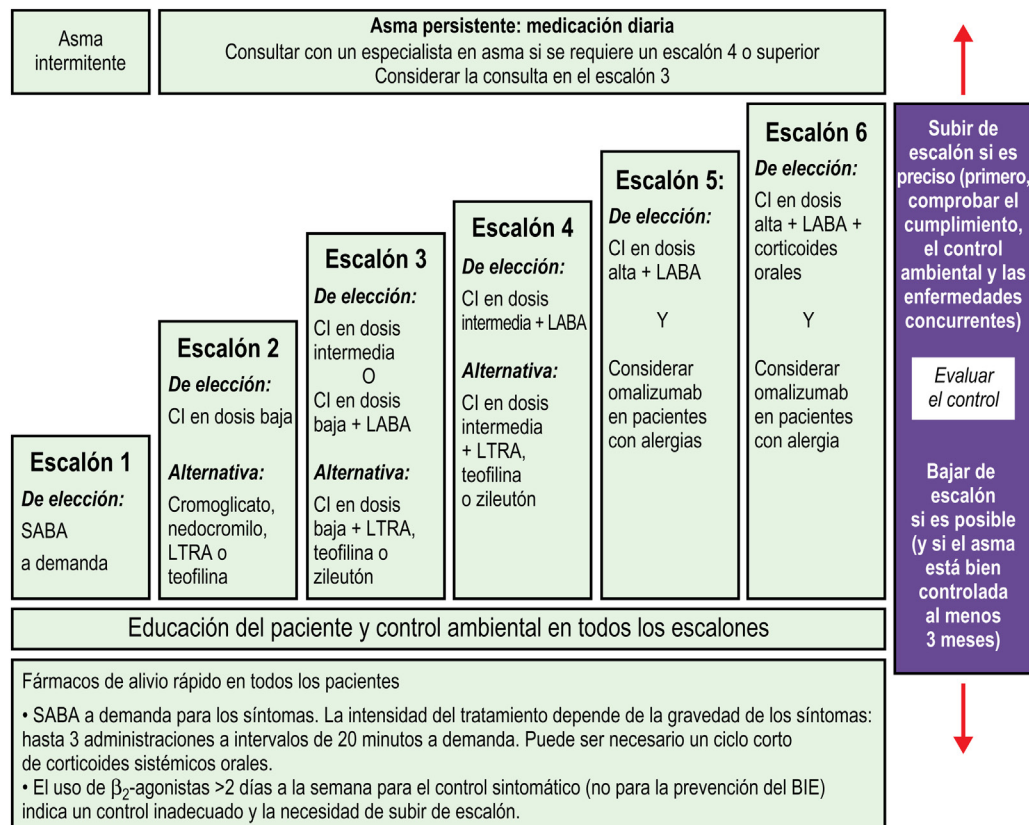


Figura 7-9 Estrategia escalonada para el tratamiento del asma según la gravedad de la enfermedad, presentada en el Expert Panel Report 3 (EPR-3). BIE, broncoespasmo inducido por el ejercicio; CI, corticoides inhalados; LABA, β-agonista de acción prolongada; LTRA, antagonista del receptor de leucotrieno; SABA, β₂-agonista de acción corta. (Del National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma: Full Report 2007. Disponible en: <<http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/asthgdln.pdf>>; [consultado el 7 de julio de 2015.]

TABLA 7-10 Evaluación de la gravedad del asma en pacientes a partir de 12 años

Categoría de gravedad/ componente	Clasificación de la gravedad del asma: frecuencia/características del componente			
	Intermitente	LEVE	MODERADA	Persistente GRAVE
Alteración				
Síntomas	≤2 días/semana	>2 días/semana, pero no a diario	A diario	Durante todo el día
Despertares nocturnos	≤2 al mes	3-4 al mes	>1/semana, pero no por la noche	7 a la semana
Uso de SABA para el control de los síntomas	≤2 días/semana	>2 días/semana, pero no >1/día	A diario	Varias veces al día
Interferencia con la actividad normal	Ninguna	Limitación menor	Alguna limitación	Extremadamente limitada
Función respiratoria VEMS/CVF normal: 8-19 años: 85% 20-39 años: 80% 40-59 años: 75% 60-80 años: 70%	VEMS normal entre exacerbaciones VEMS >80% teórico VEMS/CVF normal	VEMS ≥80% teórico VEMS/CVF normal	VEMS >60% pero <80% teórico VEMS/CVF reducido 5%	VEMS <60% teórico VEMS/CVF reducido >5%
Riesgo				
Exacerbaciones que requieren corticoides sistémicos orales	0-1/año Considerar la gravedad y el intervalo desde la última exacerbación	≥2/año La frecuencia y gravedad pueden fluctuar a lo largo del tiempo en los pacientes de cualquier categoría de gravedad El riesgo relativo anual de exacerbaciones puede relacionarse con el VEMS		
Escalón recomendado para iniciar el tratamiento	ESCALÓN 1 En 2-6 semanas, evaluar el nivel de control que se logra y ajustar el tratamiento en consonancia	ESCALÓN 2	ESCALÓN 3 Considerar un ciclo corto de corticoides orales	ESCALÓN 4 o 5

CVF, capacidad vital forzada; SABA, β_2 -agonista de acción corta; VEMS, volumen espiratorio máximo en 1 segundo. (Del National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma – Full Report 2007. Disponible en: <<http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/asthgdln.pdf>>; [consultado el 7 de julio de 2015].)

y a una menor broncodilatación. Los SABA pueden utilizarse cada 4-6 horas durante 24 horas si es preciso (p. ej., durante una infección viral). Si se necesita un uso habitual durante más de 24 horas, puede que se requiera un tratamiento adicional, como un ciclo corto de corticoides orales. Si los episodios que precisan SABA con más frecuencia se producen a intervalos más cortos de 6 semanas, debería plantearse subir un escalón en el tratamiento.

Asma persistente (fig. 7-9)

Asistencia de escalón 2: asma persistente leve. Asma persistente leve que se caracteriza por síntomas durante menos de 3 días a la semana, 3-4 despertares nocturnos al mes, uso de SABA menos de 3 días a la semana, ausencia de limitación de la actividad, función respiratoria normal entre las exacerbaciones (VEMS del 80%) y 0-1 exacerbaciones en el año previo (tabla 7-10).

El tratamiento de elección son los CI diarios en dosis baja (tabla 7-7), que disminuyen los síntomas, el riesgo de exacerbación y mejoran la función respiratoria⁸⁹. Los LTRA alivian los síntomas y mejoran la función respiratoria, pero son menos eficaces que los CI⁹⁰, aunque pueden ser una alternativa en pacientes que no cumplen el tratamiento⁹¹, o en quienes tienen un asma inducida por ejercicio⁹². La teofilina tiene unos efectos antiinflamatorios limitados y un perfil terapéutico estrecho (tabla 7-6).

Asistencia de escalón 3: asma persistente moderada. El asma persistente moderada se caracteriza por síntomas a diario, más de un despertar nocturno a la semana, necesidad de utilizar SABA a diario, limitación de la actividad diaria y compromiso de la función respiratoria (VEMS >60% pero <80%) y un promedio de dos exacerbaciones en el año previo (tabla 7-10).

El EPR-3 tiene dos recomendaciones de elección para el escalón 3: dosis intermedia de CI (tabla 7-7) o tratamiento combinado con CI en dosis baja y un LABA (tabla 7-9). La observación⁹³ de que la adición de LABA a los CI en dosis baja tenía mayor eficacia que la duplicación

de la dosis de CI se ha confirmado en muchos estudios posteriores. Entre los efectos, se incluye la mejoría de la función respiratoria, de los síntomas y de las exacerbaciones, así como una reducción de la necesidad de SABA. La evidencia también apoya el incremento de la dosis de CI para mejorar la función respiratoria, los síntomas y las exacerbaciones. En la GINA, el escalón 3 recomienda los CI en dosis baja más LABA como tratamiento de elección. Ambas opciones mejoran el control, pero se ha observado de forma constante que la adición de LABA es superior. En datos observacionales⁹⁴, la adición de LABA fue superior en el control de los síntomas, pero un incremento de la dosis de CI fue más eficaz para reducir las exacerbaciones, lo que puede explicarse porque un mejor control de la inflamación se traduce en menos exacerbaciones.

Han suscitado preocupación los episodios potencialmente mortales, incluido el fallecimiento, asociados al uso de LABA después del estudio Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial (SMART), un ensayo controlado aleatorizado realizado con 26.355 pacientes con asma que fueron distribuidos de forma aleatoria para recibir salmeterol solo o albuterol con CI; en los pacientes del grupo tratado con salmeterol, se observó una mayor incidencia de episodios potencialmente mortales y de fallecimientos relacionados con causas respiratorias o con el asma⁹⁵. En un metaanálisis realizado por la FDA, también se observó un mayor riesgo con el uso de LABA⁹⁶. Como resultado, la FDA publicó un aviso y obligó a incluir una advertencia de «recuadro negro» en el prospecto de todos los inhaladores de LABA, recomendando no utilizar los LABA como monoterapia. La FDA recomendaba además que, una vez logrado el control, se plantease una reducción del tratamiento, interrumpiendo el tratamiento con LABA si es posible⁹⁷. Sin embargo, los mayores riesgos se observaron sobre todo con el uso de LABA en monoterapia.

La GINA también recomienda que el uso combinado de budesonida y formoterol se puede emplear como tratamiento de mantenimiento y de rescate en un régimen de tratamiento único de mantenimiento y de alivio (SMART, de *single maintenance and reliever therapy*). Esto implica el uso habitual 1-2 veces al día de un inhalador combinado con inhalaciones adicionales para el alivio sintomático. Aunque el régimen SMART no está autorizado por la FDA estadounidense, se ha demostrado que reduce las exacerbaciones y se emplea en otras partes del mundo.

Entre las alternativas aceptables, aunque no de primera elección, para el tratamiento adicional se incluyen los LTRA y la teofilina. En un estudio, se observó que la adición de LTRA a los CI era equivalente a duplicar la dosis de CI⁹⁸; sin embargo, en una revisión sistemática de estudios en los que se comparó la adición de LABA a los CI y de LTRA a los CI se observó la superioridad de la combinación de LABA-CI⁹⁹.

La teofilina sigue siendo una alternativa, sobre todo cuando el coste es un obstáculo y cuando el cumplimiento o el uso de la medicación inhalada es problemático¹⁰⁰.

Asistencias de escalones 4-6: asma persistente grave. Los pacientes de los escalones 4-6 tienen asma persistente grave (fig. 7-9). Su alteración incluye síntomas durante todo el día, trastornos del sueño, necesidad de SABA frecuentes durante el día, limitaciones de la actividad y un compromiso de la función respiratoria (VEMS <60% teórico). Estos pacientes también tienen exacerbaciones frecuentes.

La base de evidencia para estos tratamientos está menos definida. La directriz del EPR-3 estadounidense recomienda CI en dosis intermedia en combinación con LABA, sobre todo en los pacientes con exacerbaciones, visitas a urgencias u hospitalizaciones. Otras opciones que no son de elección son el tratamiento adicional con LTRA, zileutón (un inhibidor de la síntesis de leucotrienos), o teofilina. El control que se logra en los pacientes de los escalones 4-6 de asistencia suele ser peor que en los grados más leves de enfermedad. Cuando se usan dosis altas de CI, la función suprarrenal puede suprimirse y en algunos pacientes pueden aparecer cataratas u osteoporosis, aunque los riesgos son mucho menores que con los corticoides sistémicos.

Asistencia de escalones 5 y 6 en el asma persistente grave. Para los pacientes de los escalones 5 y 6, se recomienda aumentar la dosis de CI (tabla 7-9), aunque la evidencia de una mayor eficacia es limitada¹⁰¹.

Se puede plantear la adición de omalizumab. Una revisión sistemática¹⁰² del omalizumab ha mostrado disminuciones de las exacerbaciones y hospitalizaciones, una reducción de los corticoides inhalados y orales sin pérdida de control y una mejoría significativa de la calidad del paciente, pero no de la función respiratoria.

El escalón 6 incluye la posibilidad de utilizar corticoides orales (CO) a la mínima dosis posible, con monitorización de los efectos adversos, intentando reducir la dosis una vez logrado el control.

En 2010, se aprobó la termoplastia bronquial. El procedimiento consiste en utilizar un broncoscopio para aplicar energía de radiofrecuencia a las vías respiratorias, calentando transitoriamente la vía respiratoria a 65°C en tres ocasiones diferentes a intervalos de 1 mes, para disminuir el músculo liso de la vía respiratoria. La experiencia con la termoplastia aún es limitada.

Cuestiones de escalada y desescalada terapéutica. Después del inicio o del ajuste del tratamiento, se debería realizar una evaluación de seguimiento en 2-6 semanas. Si el asma sigue sin control, está indicado avanzar al siguiente escalón, o iniciar un ciclo de corticoides orales para lograr el control. Si el control persiste durante 3 meses, se puede valorar bajar un escalón en el tratamiento. Es esencial una estrecha monitorización. Las estrategias para la desescalada no están bien establecidas¹⁰³. Antes de plantear cualquier escalada, se debe valorar si el paciente cumple las recomendaciones terapéuticas y si se está usando la técnica de inhalación recomendada para el dispositivo utilizado (v. antes).

Inmunoterapia. En pacientes seleccionados, las directrices del EPR-3 estadounidense recomiendan plantear una inmunoterapia específica de alérgeno para los pacientes de los escalones 2 a 4¹⁰⁴, lo que se basa en estudios con inmunoterapia subcutánea (ITSC) en lugar de en inmunoterapia sublingual (ITSL). Sin embargo, muchos estudios se realizaron con un único alérgeno, mientras que los pacientes suelen tener múltiples sensibilidades. No está claro qué resultado relacionado con el asma es más apropiado utilizar: síntomas, función respiratoria o exacerbaciones. Por último, los pacientes suelen estar recibiendo un tratamiento máximo. El consenso derivado de metaanálisis es favorable a la inmunoterapia, que puede tener efectos modificadores de la enfermedad mediante el aumento de la actividad de los linfocitos T reguladores, la producción de anticuerpos bloqueantes o la mayor producción de linfocitos T reguladores.

Vacunación. Se recomienda que las personas con asma moderada o grave reciban la vacuna anual contra la gripe. Las vacunas de la gripe inactivadas se asocian con menos efectos secundarios y su administración es más segura en adultos y niños mayores de 3 años, incluidos aquellos con asma «difícil de controlar»¹. Las personas con asma deberían recibir otras vacunaciones según los calendarios y recomendaciones locales, a menos que haya contraindicaciones específicas.

Alergia alimentaria y anafilaxia. La alergia alimentaria es infrecuente como factor de exacerbación en el asma, y se produce sobre todo en niños pequeños¹. La evitación de alimentos no debería recomendarse hasta que se haya demostrado la alergia, generalmente con una prueba de provocación oral, y la sospecha de alergia alimentaria debería hacer que el paciente fuera derivado a un alergólogo. Los aditivos y conservantes alimentarios (como los sulfitos, tartrazina y glutamato monosódico) pueden causar en ocasiones un empeoramiento del asma, pero para confirmarlo se debe derivar al paciente y realizar pruebas de provocación orales de tipo ciego¹.

La anafilaxia es una afección potencialmente mortal que puede tanto simular el asma, como ser una complicación de las formas graves. Se puede producir en cualquier situación en la que se administren fármacos o sustancias biológicas, sobre todo inyectadas. La anafilaxia de la vía respiratoria puede causar ataques de asma de inicio súbito en personas con asma grave¹⁰⁵. Los síntomas consisten en la aparición de rubefacción, prurito, urticaria, angioedema, disnea, estridor, sibilancias, síntomas gastrointestinales e hipotensión. El tratamiento inmediato es vital y consiste en epinefrina seguida de corticoides sistémicos, con broncodilatadores y soporte circulatorio si es preciso. Todas las personas que hayan tenido un episodio de anafilaxia deberían someterse a una evaluación completa por parte de un especialista para identificar los desencadenantes e iniciar medidas de evitación, además de aprender la administración de tratamiento de urgencia con jeringas precargadas de epinefrina¹⁰⁶.

Tratamiento del asma en lactantes y niños

Al igual que en los adultos, para lograr y mantener el control del asma en los niños y lactantes se requieren cuatro componentes: 1) evaluación y monitorización, 2) educación, 3) control de los desencadenantes (factores ambientales y enfermedades concurrentes), y 4) tratamiento farmacológico. De igual modo que en los adultos, el EPR-3 distingue cuatro categorías de gravedad: intermitente, persistente leve, persistente moderada y persistente grave. El nivel de control se utiliza para ajustar el tratamiento por categoría: bien controlada, no bien controlada y mal controlada. La gravedad y el control se evalúan en función de la *alteración* (síntomas de asma y función pulmonar actuales) y del *riesgo* (exacerbaciones y efectos secundarios).

El EPR-3 describe una estrategia escalonada en tres rangos de edad: 0-4 años (lactantes y niños pequeños), 5-11 años y a partir de 12 años (figs. 7-10 a 7-12, respectivamente).

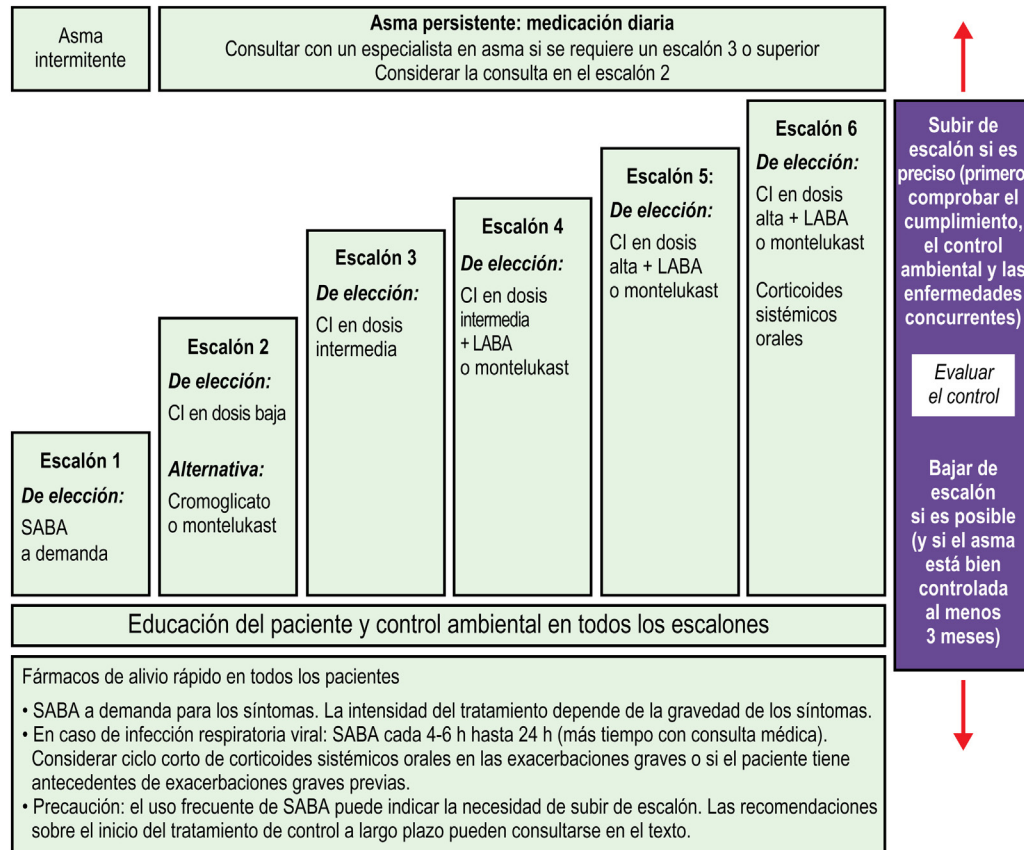


Figura 7-10 Estrategia escalonada para el tratamiento del asma en niños de 0-4 años, presentada en el Expert Panel Report 3 (EPR-3). CI, corticoides inhalados; LABA, β_2 -agonista de acción prolongada; SABA, β -agonista de acción corta. (Del National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma: Full Report 2007. Disponible en: <<http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/asthgdln.pdf>>; [consultado el 7 de julio de 2015].)

Al igual que en los adultos, los *fármacos de control a largo plazo* se toman a diario para lograr y mantener el control, y los *fármacos de alivio rápido o de rescate* producen una reversión rápida de la obstrucción aguda del flujo aéreo. El tratamiento debería mantenerse durante 3-6 meses en pacientes estables, tras lo que se puede plantear una desescalada. Por desgracia, no se dispone de datos que ayuden a guiar dicha desescalada. También se puede plantear la administración de un tratamiento de control diario a largo plazo solo durante las exposiciones o estaciones específicas. Por ejemplo, en los niños que presenten episodios relacionados con infecciones virales, la escalada del tratamiento en épocas del año (asistencia al colegio) o en situaciones sociales (guarderías) de alto riesgo puede ser apropiada. En todos los escalones, se debería insistir en la educación del paciente y el control ambiental.

Tratamiento no farmacológico en la infancia

Control ambiental

La sensibilización a aeroalérgenos se asocia al riesgo de desarrollar asma¹⁰⁷. La exposición al polvo doméstico en los niños mayores se correlaciona con sibilancias y HRB. La exposición a caspa de mascotas puede producirse sin la presencia de un animal en el hogar y puede desencadenar un empeoramiento del asma en niños sensibilizados¹⁰⁸. La reducción de la exposición a ácaros del polvo doméstico puede disminuir los síntomas y la hiperreactividad en niños sensibilizados, aunque puede ser difícil de lograr en la práctica¹⁰⁹. El EPR-3 recomienda que los niños con asma persistente sean evaluados mediante la anamnesis para detectar fluctuaciones estacionales, que se confirmarán mediante pruebas cutáneas o anticuerpos anti-IgE específicos.

El tabaquismo pasivo influye negativamente en la incidencia de asma, HRB, síntomas, exacerbaciones y función respiratoria global, aunque muchos progenitores y cuidadores siguen fumando.

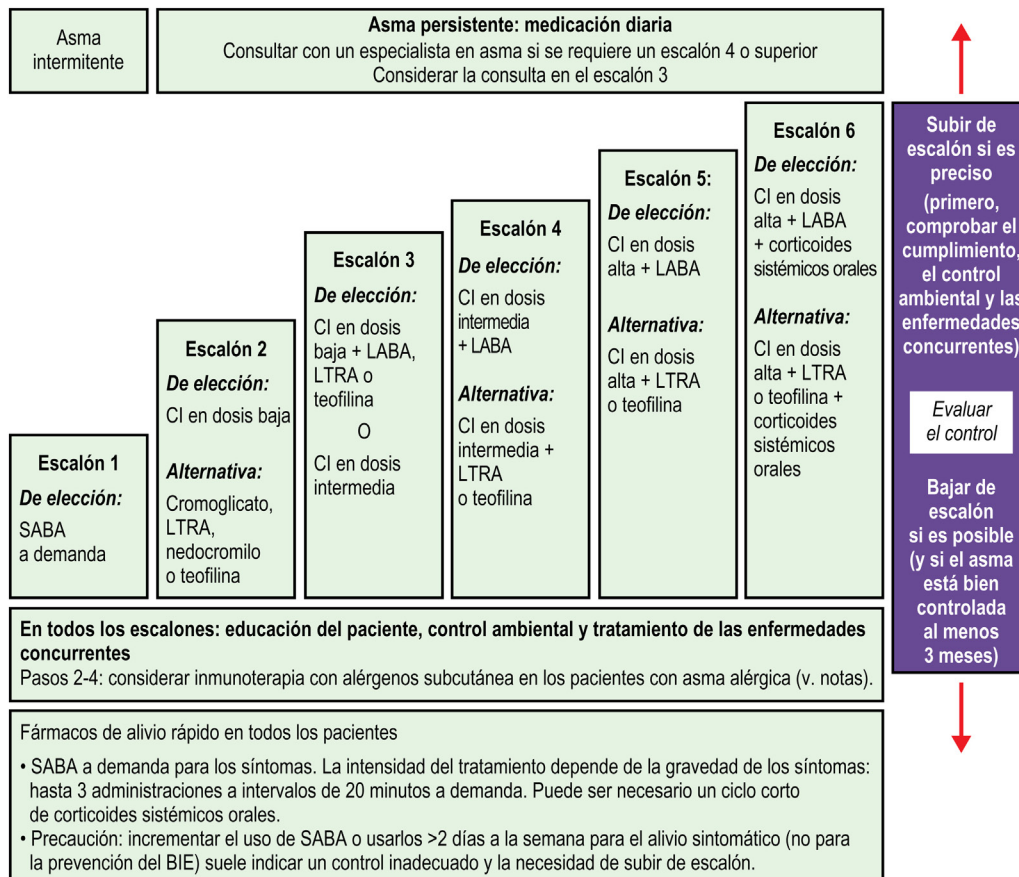


Figura 7-11 Estrategia escalonada para el tratamiento del asma en niños de 5-11 años, presentada en el Expert Panel Report 3 (EPR-3). BIE, broncoespasmo inducido por el ejercicio; CI, corticoides inhalados; LABA, β -agonista de acción prolongada; LTRA, antagonista del receptor de leucotrieno; SABA, β_2 -agonista de acción corta. (Del National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma: Full Report 2007. Disponible en: <<http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/asthgdln.pdf>>; [consultado el 7 de julio de 2015].)

Factores psicosociales

Los estudios observacionales han identificado una asociación del estrés y la depresión con el asma mal controlada. El estrés se asocia con una mayor prevalencia¹¹⁰ y con el riesgo de exacerbaciones en niños con acontecimientos vitales negativos¹¹¹. Las emociones pueden influir en la función de la vía respiratoria, en la interpretación de los síntomas y en la capacidad de reaccionar apropiadamente a ellos. A la inversa, el asma puede influir en las adaptaciones psicosociales en el hogar y la escuela. Los niños asmáticos tienen un grado significativamente mayor de trastornos de ansiedad, menor autoestima, mayor alteración funcional, más problemas escolares, enfermedades psiquiátricas y estrés intrafamiliar. Puede haber factores psicosociales implicados, como el conflicto entre la familia y el personal médico, un autocuidado inapropiado, síntomas depresivos, problemas conductuales y menosprecio de los síntomas¹¹². El estado mental de los progenitores es un factor predictivo de la morbilidad, hospitalizaciones y mal cumplimiento terapéutico en niños con asma.

Educación sobre el asma

La educación de los niños con asma y de sus cuidadores sobre las aptitudes de la autovaloración, el uso de fármacos y las acciones para prevenir o controlar las exacerbaciones se asocia con una disminución de las visitas a urgencias y hospitalizaciones, una reducción de las ausencias escolares y una mejoría del estado de salud (fig. 7-13).

Tratamiento farmacológico en niños

En todas las edades, el tratamiento del asma *intermitente* implica el uso de β -agonistas a demanda. La vía preferida de administración sigue siendo la inhalación.

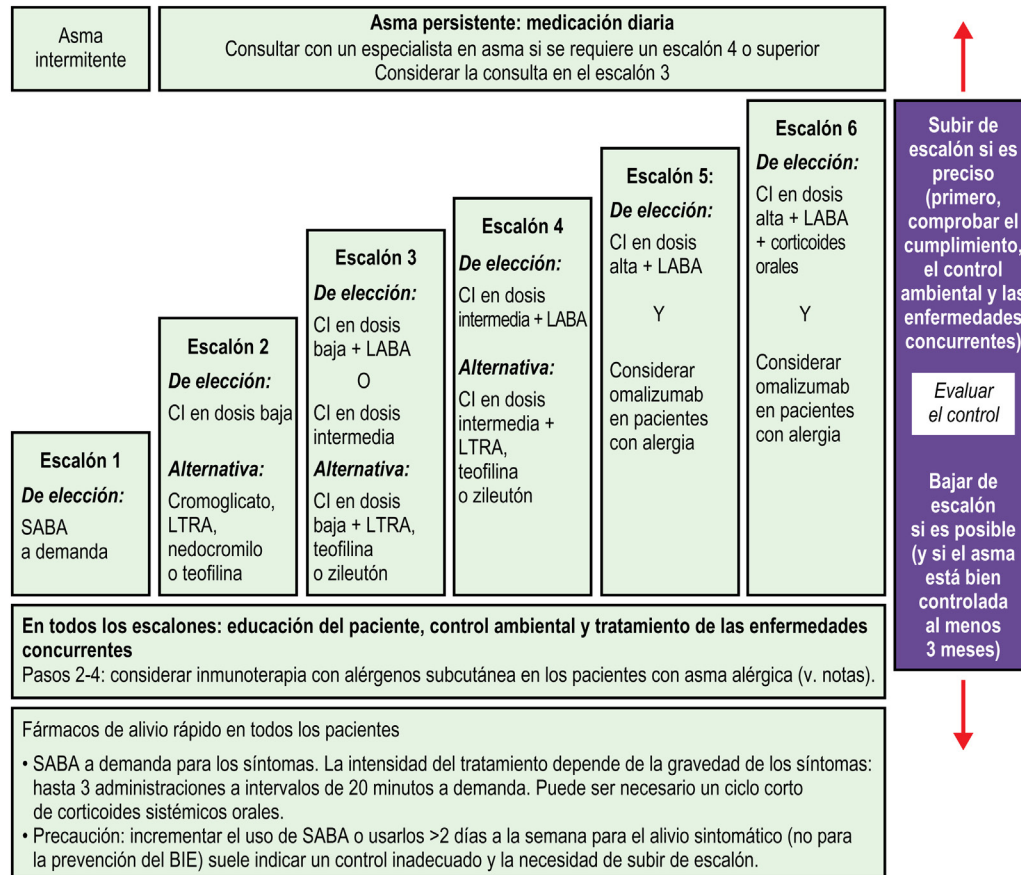


Figura 7-12 Estrategia escalonada para el tratamiento del asma en niños a partir de 12 años, presentada en el Expert Panel Report 3 (EPR-3). BIE, broncoespasmo inducido por el ejercicio; CI, corticoides inhalados; LABA, β_2 -agonista de acción prolongada; LTRA, antagonista del receptor de leucotrieno; SABA, β_2 -agonista de acción corta. (Del National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma: Full Report 2007. Disponible en: <<http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/asthgdln.pdf>>; [consultado el 7 de julio de 2015].)

Para la enfermedad persistente, las opciones para la escalada y desescalada terapéutica son más variables. Los factores relevantes son la edad, posología, sistema de administración, relación riesgo-beneficio y rentabilidad de cada medicación de forma aislada y en combinación.

Corticoides inhalados. Los CI son el tratamiento profiláctico de primera línea en todos los grupos de edad pediátricos¹¹³⁻¹¹⁵. Los CI disminuyen la HRB y la inflamación, atenúan la reacción alérgica de fase tardía, atenúan los síntomas y reducen el riesgo de exacerbaciones¹, pero no son modificadores de la enfermedad¹¹⁶. Hay que sopesar la eficacia frente a la toxicidad, sobre todo en lo referente al crecimiento. Aunque en muchos estudios se ha establecido la seguridad de los CI en la infancia, existe una posibilidad de que reduzcan la velocidad de crecimiento¹¹⁷, que se ve influida por la dosis y la potencia del CI específico, del dispositivo de administración, la edad, el sexo, el peso y la susceptibilidad individual. El pequeño riesgo de efectos secundarios debe sopesarse frente a la capacidad de los CI de mejorar la alteración y el riesgo con el uso a largo plazo. La biodisponibilidad sistémica se debe a los componentes oral (fracción deglutida) y pulmonar. Se recomienda utilizar una estrategia equilibrada entre los extremos de no prescribir CI debido a la fobia a los corticoides y la insistencia de su absoluta necesidad. Las estrategias deben reflejar el hecho de que, en adultos, el uso habitual de CI en dosis bajas disminuye la mortalidad⁷⁷.

Broncodilatadores de acción prolongada (LABA). El salmeterol y el formoterol se han evaluado en la infancia. En Estados Unidos, el salmeterol administrado mediante inhalador dosimétrico (IDM) ha sido autorizado para niños a partir de 12 años y en inhalador de polvo seco (IPS) para niños a partir de 4 años; el formoterol se ha autorizado a partir de los 5 años. El salmeterol tiene un inicio de acción retardado (10-15 min), pero su duración es de 12-18 horas, frente a las

Plan de acción para el asma

Nombre: _____
 Fecha de nacimiento: _____
 Mejor flujo espiratorio máximo: _____
 Medicación para el alivio rápido: _____



- El asma está controlada si:
1. No hay tos ni sibilancias diurnas ni nocturnas
 2. El sueño no se interrumpe durante la noche
 3. Los síntomas no interfieren en la escolarización/trabajo/jueg
 4. No hay visitas a urgencias por asma

La medicación de rescate o para el alivio rápido se usa a demanda para el alivio de los síntomas asmáticos (tos, sibilancias, opresión torácica o disnea). También pueden utilizarse 5-15 min antes del ejercicio si es preciso.

Zona verde: evolución satisfactoria		Utilizar estos fármacos de control a diario	
Fármaco	Cantidad	Cuándo tomarlo	Instrucciones especiales
<p>→ Tomar medicación para el alivio rápido para los síntomas asmáticos</p> <p>Flujo máximo: de _____ a _____</p>			
Zona amarilla: empeoramiento del asma		Comenzar fármacos de la zona amarilla ante los primeros signos de un resfriado o de síntomas asmáticos	
<p>Síntomas asmáticos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tos, sibilancias • Empezar a toser durante el sueño • No se pueden hacer todas las actividades habituales • Disminución de la respuesta al albuterol <p>Flujo máximo: de _____ a _____</p>		<p>→ Tomar medicación para el alivio rápido hasta cada 4 horas a demanda para los síntomas asmáticos</p> <p>→ Continuar la medicación de la zona verde <input type="checkbox"/></p> <p>→ Añadir/cambiar a la siguiente medicación: _____</p> <p>_____</p> <p>(usar durante 5-7 días o hasta llevar 2 días sin síntomas o de vuelta a la zona verde)</p>	
Zona roja: signos de asma grave		Tomar medicación para el alivio rápido y LLAMAR AL MÉDICO DE INMEDIATO	
<ul style="list-style-type: none"> • Los fármacos de la zona amarilla no son eficaces • Tos y/o sibilancias constantes • Tos durante el sueño la mayoría de las noches • Taquipnea y disnea • Escasa respuesta al albuterol <p>Flujo máximo: menos de _____</p>		<p>→ Tomar medicación para el alivio rápido para los síntomas asmáticos (repetir en 15 min si es preciso)</p> <p>Continuar la medicación para el alivio rápido cada 2-4 h a demanda</p> <p>→ Continuar la medicación de la zona verde <input type="checkbox"/></p> <p>→ Añadir la siguiente medicación: _____</p> <p>_____</p>	
<p>Si observa alguno de los siguientes síntomas, llamar a urgencias o ir a un SERVICIO DE URGENCIAS de inmediato:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li style="width: 50%;">• Uso de músculos del cuello o del tórax para respirar <li style="width: 50%;">• Incapacidad para hablar debido al asma <li style="width: 50%;">• Ausencia de respuesta al albuterol (medicación de rescate) <li style="width: 50%;">• Labios o uñas de las manos de aspecto azulado o grisáceo 			

Nombre del médico _____ Número de teléfono del hospital _____
 Regreso a consulta _____ Hospital/Servicio de urgencias _____

Firma: _____ Fecha: _____ Hora: _____

Figura 7-13 Plan de acción de muestra para el tratamiento domiciliario del asma, presentado en el Expert Panel Report 3 (EPR-3). (Del National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma: Full Report 2007. Disponible en: <<http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/asthgdln.pdf>>; [consultado el 7 de julio de 2015.]

3-6 del albuterol. El formoterol tiene un inicio de acción similar a los broncodilatadores de acción corta. Los metaanálisis de ensayos clínicos realizados en pacientes a partir de 12 años muestran un beneficio mayor en la mejoría sintomática, de las exacerbaciones y de la función respiratoria cuando se añaden LABA que con una dosis de CI^{118,119}. Sin embargo, el efecto broncodilatador de los LABA puede disminuir con el tiempo¹²⁰. El uso de LABA en monoterapia está contraindicado. En los pacientes a partir de 12 años, la combinación CI-LABA puede permitir reducciones de los CI sin empeoramiento del control. Por tanto, los LABA deberían utilizarse como tratamiento adyuvante en pacientes a partir de 5 años que no logren el control con CI en dosis bajas. En

el EPR-3, el aumento de la dosis de CI puede considerarse de igual utilidad que la adición de LABA o LTRA a los CI.

Modificadores de leucotrienos. Solo se han autorizado dos modificadores de leucotrienos para su uso en niños menores de 12 años en Estados Unidos: el montelukast (a partir de 1 año) y el zafirlukast (a partir de 7 años). Ambos mejoran la función respiratoria y la respuesta a la exposición a alérgenos y al ejercicio en los niños. Sin embargo, la eficacia global de los LTRA en comparación con los CI en dosis baja es menor. La mayoría de los parámetros de resultados (síntomas, exacerbaciones y función pulmonar) apuntan significativamente a favor de los CI.

El uso de LTRA como tratamiento adicional de los corticoides inhalados en dosis bajas no se ha estudiado satisfactoriamente en niños de 5-11 años y no se ha evaluado en niños menores de esa edad. Los efectos adversos en los ensayos clínicos han sido leves. El EPR-3 recomienda el uso de los LTRA como opción terapéutica alternativa (no como primera elección) para el asma persistente leve, y como tratamiento adyuvante alternativo (no como primera elección) junto con los CI en el asma moderada o grave.

Cromoglicato sódico y nedocromilo sódico. El cromoglicato sódico está disponible solo en forma nebulizada y está autorizado para su uso en niños a partir de 2 años. El nedocromilo sódico ya no está disponible en Estados Unidos, pero puede estarlo en otros países. Los estudios clínicos en los que se ha evaluado la eficacia de ambos fármacos en niños y adolescentes han demostrado que tienen una cierta eficacia. El EPR-3 sugiere su uso como fármaco alternativo (no como primera elección) en los pacientes con asma persistente leve.

Teofilina. La teofilina es eficaz en monoterapia para el asma persistente y permite reducir la dosis de corticoides en niños con asma persistente moderada o grave¹²¹, aunque la eficacia de la teofilina es menor que la de los CI a la hora de controlar el asma persistente. La teofilina, como tratamiento adyuvante de los CI, produce una discreta mejoría de la función respiratoria similar a la obtenida con la duplicación de la dosis de CI. El EPR-3 recomienda el uso de teofilina de liberación sostenida como fármaco adyuvante alternativo (no como primera elección) junto con los CI. Cuando se prescribe, se debe monitorizar la concentración sérica de teofilina (concentración recomendada de 5-15 µg/ml).

Inmunomodificadores. Los estudios del omalizumab en niños han demostrado su eficacia en el grupo de 5-18 años¹²². Como tratamiento adyuvante de los CI o a una combinación CI-LABA, el omalizumab mejora los síntomas, pero su máximo beneficio consiste en la prevención de las exacerbaciones. A pesar de los estudios que demuestran su eficacia, el omalizumab no está autorizado por la FDA para su uso en niños menores de 12 años. El EPR-3 sugiere que el omalizumab se puede usar como tratamiento adyuvante en personas a partir de 12 años que tengan asma grave (escalón 5 o 6; fig. 7-12).

Inmunoterapia. La inmunoterapia con alérgenos subcutánea (ITSC) es el único tratamiento pediátrico que ha demostrado la capacidad de modificar la sensibilización alérgica y de reducir el asma alérgica frente a exposiciones específicas¹²³. Un metaanálisis ha confirmado la eficacia de la inmunoterapia en el asma, con reducciones de los síntomas, el uso de medicación y la hiperreactividad bronquial¹²⁴. Sin embargo, un gran ensayo clínico controlado con placebo que evaluó la eficacia de la inmunoterapia multialérgeno en niños no pudo demostrar que tuviese un efecto significativo. La inmunoterapia con alérgenos se ha recomendado en pacientes con asma estable sensibilizados a un alérgeno particular si se puede establecer una asociación clara entre los síntomas y la exposición alérgica.

ASMA AGUDA Y DERIVACIÓN PARA ASISTENCIA HOSPITALARIA

Introducción

Los episodios graves se denominan *ataques de asma* o *exacerbaciones*, con una distinción entre los episodios agudos y las fluctuaciones diarias. En Estados Unidos, 12,8 millones de personas tienen un ataque de asma cada año¹²⁵. La máxima prevalencia de estos ataques corresponde a los niños de 5-17 años.

Aunque la mayoría de las exacerbaciones son leves y pueden tratarse en casa, los episodios graves requieren una asistencia rápida en un servicio de urgencias y, en ocasiones, hospitalización.

Cuadro 7-9 Factores de riesgo de mortalidad por asma

ANTECEDENTES DE ASMA

- Exacerbaciones graves previas (p. ej., intubación o ingreso en UCI por asma)
- Dos o más hospitalizaciones por asma en el año anterior
- Tres o más visitas a urgencias por asma en el año anterior
- Hospitalización o visitas a urgencias por asma en el mes anterior
- Uso de más de dos envases de SABA al mes
- Dificultad para percibir los síntomas de asma o la gravedad de las exacerbaciones
- Otros factores de riesgo: falta de plan de acción por escrito contra el asma, sensibilidad a *Alternaria*

ANTECEDENTES SOCIALES

- Bajo estatus socioeconómico o residencia en zona urbana degradada
- Consumo de drogas
- Problemas psicosociales graves

ENFERMEDADES CONCURRENTES

- Enfermedad cardiovascular
- Otra enfermedad pulmonar crónica
- Enfermedad psiquiátrica crónica

SABA, β -agonistas de acción corta; SURg, servicio de urgencias; UCI, unidad de cuidados intensivos.

Fuentes de datos (v. National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel Report 3): Abramson y cols., 2001; Greenberger y cols., 1993; Hardie y cols., 2002; Kallenbach y cols., 1993; Kikuchi y cols., 1994; O'Hollaren y cols., 1991; Rodrigo y Rodrigo, 1993; Strunk y Mrazek, 1986; Suissa y cols., 1994.

(Del National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma: Full Report 2007. Disponible en: <<http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/asthgdl.pdf>>; [consultado el 7 de julio de 2015].)

Las visitas a urgencias suponen en conjunto un 15-50% de los miles de millones de dólares gastados en el tratamiento del asma cada año¹²⁶. Los costes indirectos (p. ej., pérdida de productividad) suponen un coste adicional. En Estados Unidos, el asma aguda es responsable de alrededor de 1,7 millones de visitas a urgencias y de 444.000 hospitalizaciones anuales. Los episodios agudos se ven precipitados por muchos factores, por lo general infecciones respiratorias altas y alergias ambientales.

Las exacerbaciones son situaciones importantes para los pacientes y sus familias. Se asocian a morbilidad, alteración de la vida y, en ocasiones, mortalidad. Las exacerbaciones persisten durante varios días, y los pacientes están en situación de riesgo de recidivas posteriores durante varias semanas¹²⁷. A menudo, las visitas a urgencias se siguen de una asistencia inadecuada; en un estudio observacional canadiense, el 50% de los pacientes atendidos en urgencias no se había revisado en las 3 semanas posteriores¹²⁸.

El EPR-3 ofrece unas estrategias generales para tratar las exacerbaciones (cuadro 7-9).

Evaluación

Los elementos clave de la anamnesis son los detalles de la exacerbación actual (p. ej., momento de inicio, causas potenciales), gravedad de los síntomas (sobre todo en comparación con exacerbaciones previas), respuesta al tratamiento, fármacos actuales, antecedentes de asma (es decir, número de consultas no programadas, visitas a urgencias y hospitalizaciones previas), así como otras enfermedades concurrentes (p. ej., otras enfermedades respiratorias o cardíacas).

Los elementos clave de la exploración física inicial son la evaluación del estatus global (p. ej., nivel de consciencia, hidratación, dificultad respiratoria), signos vitales (incluida la pulsioximetría) y los signos torácicos (p. ej., uso de músculos accesorios, sibilancias). La exploración también debería centrarse en la identificación de complicaciones (p. ej., neumonía, neumotórax). En los niños, la exploración también debería descartar una obstrucción de la vía respiratoria superior (p. ej., cuerpos extraños). La mayoría de los pacientes no requieren pruebas de laboratorio, aunque la pulsioximetría puede ser útil para determinar la presencia de hipoxia.

Se deberían realizar pruebas de función respiratoria. Aunque se prefiere el VEMS, las mediciones seriadas del FEM pueden proporcionar una estimación de la gravedad y se pueden utilizar para guiar el tratamiento urgente. Las pruebas de función respiratoria no son necesarias en los pacientes con un grado extremo de dificultad respiratoria. El porcentaje de VEMS teórico o los valores de corte del FEM para la gravedad de una exacerbación asmática son del 40% para los episodios graves y del 70% para los leves.

Tratamiento

En la [tabla 7-11](#) se resume la información esencial de las principales opciones terapéuticas: β_2 -agonistas de acción corta (SABA) inhalados, β_2 -agonistas sistémicos (inyectados), anticolinérgicos y corticoides sistémicos.

Adultos: tratamiento domiciliario de la exacerbación asmática

El tratamiento domiciliario ([fig. 7-14](#)) incluye una valoración de la gravedad ([fig. 7-15](#)). El tratamiento inicial comienza con un aumento de la frecuencia del uso de SABA, por lo general, 2-6 pulverizaciones a intervalos de 20 minutos. El inicio de un ciclo de corticoide oral puede reducir la duración de la exacerbación, evitar hospitalizaciones y disminuir las tasas de recidivas.

TABLA 7-11 Posología de fármacos para exacerbaciones asmáticas

Fármacos	Posología		Comentarios
	Niños*	Adultos	
β_2-agonistas de acción corta inhalados			
Albuterol			
Solución nebulizadora (0,63 g/3 ml, 1,25 mg/3 ml, 2,5 mg/3 ml, 5,0 mg/ml)	0,15 mg/kg (dosis mínima, 2,5 mg) cada 20 min durante 3 dosis, después 0,15-0,3 mg/kg hasta 10 mg cada 1-4 h a demanda, o 0,5 mg/kg/h en nebulización continua	2,5-5 mg cada 20 min durante 3 dosis, después 2,5-10 mg cada 1-4 h a demanda, o 10-15 mg/h de forma continua	Solo se recomiendan β_2 -agonistas selectivos. Para una administración óptima, diluir los aerosoles en un mínimo de 3 ml con un flujo de gas de 6-8 l/min. Usar nebulizadores de gran volumen para una administración continua; se puede mezclar con una solución nebulizadora de ipratropio
IDM (90 μ g/pulverización)	4-8 pulverizaciones cada 20 min durante 3 dosis; después una maniobra de inhalación cada 1-4 h; usar CEV; añadir mascarilla en niños <4 años	4-8 pulverizaciones cada 20 min hasta 4 h, después cada 1-4 h a demanda	En las exacerbaciones leves o moderadas, el IDM con CEV es tan eficaz como el tratamiento nebulizado con una técnica de administración apropiada y enseñada por personal experimentado
Bitolterol			
Solución nebulizadora (2 mg/ml)	Véase la dosis de albuterol; se cree que es la mitad de potente que el albuterol a igualdad de dosis en mg	Véase la dosis de albuterol	No se ha estudiado en las exacerbaciones graves de asma; no mezclar con otros fármacos
IDM (370 μ g/pulverización)	Véase la dosis de albuterol IDM	Véase la dosis de albuterol IDM	No se ha estudiado en las exacerbaciones graves de asma
Levalbuterol (R-albuterol)			
Solución nebulizadora (0,63 g/3 ml, 1,25 mg/0,5 ml, 1,25 mg/3 ml)	0,075 mg/kg (dosis mínima, 1,25 mg) cada 20 min durante 3 dosis, después 0,075-0,15 mg/kg hasta 5 mg cada 1-4 h a demanda	1,25-2,5 mg cada 20 min durante 3 dosis, después 1,25-5 mg cada 1-4 h a demanda	El levalbuterol administrado en la mitad (en mg) de la dosis de albuterol proporciona una eficacia y seguridad comparables; no se ha evaluado en nebulización continua
IDM (45 μ g/pulverización)	Véase la dosis de albuterol IDM	Véase la dosis de albuterol IDM	
Pirbuterol			
IDM (200 μ g/pulverización)	Véase la dosis de albuterol IDM; se cree que es la mitad de potente que el albuterol a igualdad de dosis en mg	Véase la dosis de albuterol IDM	No se ha estudiado en las exacerbaciones graves de asma
β_2-agonistas sistémicos (inyectados)			
Epinefrina 1:1.000 (1 mg/ml)	0,01 mg/kg hasta 0,3-0,5 mg cada 20 min durante 3 dosis s.c.	0,3-0,5 mg cada 20 min durante 3 dosis s.c.	No se han demostrado ventajas del tratamiento sistémico frente al aerosol
Terbutalina (1 mg/ml)	0,01 mg/kg cada 20 min durante 3 dosis s.c., después cada 2-6 h a demanda	0,25 mg cada 20 min durante 3 dosis s.c.	No se han demostrado ventajas del tratamiento sistémico frente al aerosol

(Continúa)

TABLA 7-11 Posología de fármacos para exacerbaciones asmáticas (cont.)

Fármacos	Posología		Comentarios
	Niños*	Adultos	
Anticolinérgicos			
Bromuro de ipratropio			
Solución nebulizadora (0,25 mg/ml)	0,25-0,5 mg cada 20 min durante 3 dosis, después a demanda	0,5 mg cada 20 min durante 3 dosis, después a demanda	Se puede mezclar en el mismo nebulizador con albuterol; no debería utilizarse como tratamiento de primera línea; debería añadirse al tratamiento con SABA para las exacerbaciones graves; la adición de ipratropio no ha demostrado proporcionar más beneficio una vez hospitalizado el paciente
IDM (18 µg/pulverización)	4-8 pulverizaciones cada 20 min a demanda hasta 3 h	8 pulverizaciones cada 20 min a demanda hasta 3 h	Debería usarse con CEV y mascarilla facial en niños <4 años; los estudios han evaluado el bromuro de ipratropio IDM durante un máximo de 3 h
Ipratropio con albuterol			
Solución nebulizadora (cada vial de 3 ml contiene 0,5 mg de bromuro de ipratropio y 2,5 mg de albuterol)	1,5 ml cada 20 min durante 3 dosis, después a demanda	3 ml cada 20 min durante 3 dosis, después a demanda	Puede usarse hasta 3 h en el tratamiento inicial de las exacerbaciones graves; la adición de ipratropio al albuterol no ha demostrado proporcionar más beneficios una vez hospitalizado el paciente
IDM (cada pulverización contiene 18 µg de bromuro de ipratropio y 90 µg de albuterol)	4-8 pulverizaciones cada 20 min a demanda hasta 3 h	8 pulverizaciones cada 20 min a demanda hasta 3 h	Debería usarse con CEV y mascarilla facial en niños <4 años
Corticoides sistémicos[†]			
Prednisona Metilprednisolona Prednisolona	1 mg/kg en 2 dosis divididas (máximo, 60 mg/día) hasta que el FEM sea el 70% del valor teórico o del mejor valor personal	40-80 mg/día en 1-2 dosis divididas hasta que el FEM sea el 70% del valor teórico o del mejor valor personal	Para un ciclo corto ambulatorio, usar 40-60 mg en dosis única o dos dosis divididas durante un total de 5-10 días en adultos (niños: 1-2 mg/kg/día máximo, 60 mg/día durante 3-10 días)

*Niños ≤12 años de edad.

[†]Las posologías y comentarios se aplican a los tres corticoides. No existen ventajas conocidas de dosis mayores de corticoides en las exacerbaciones graves del asma, ni hay ventajas de la administración intravenosa respecto al tratamiento oral si no están alterados el tiempo de tránsito intestinal ni la absorción. El ciclo total de corticoides sistémicos para una exacerbación de asma que requiera una visita al SURg u hospitalización puede ser de 3-10 días. Para ciclos de corticoides menores de 1 semana, no es necesario usar una pauta descendente. Para ciclos ligeramente mayores (p. ej., hasta 10 días), es probable que no sea necesaria una pauta descendente, sobre todo si los pacientes ya reciben CI. Los CI pueden iniciarse en cualquier momento en el tratamiento de una exacerbación asmática.

CEV, cámara espaciadora con válvula; CI, corticoides inhalados; FEM, flujo espiratorio máximo; IDM, inhalador dosimétrico; SABA, β₂-agonista de acción corta; SURg, servicio de urgencias.

(Del National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma: Full Report 2007. Disponible en: <<http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/asthgdln.pdf>>; [consultado el 7 de julio de 2015.]

En algunos pacientes, puede emplearse un autotratamiento con ciclos de corticoides orales como parte del plan de acción. La respuesta al tratamiento inicial se clasifica como buena, incompleta o mala, según la reevaluación de los síntomas y la obstrucción del flujo aéreo. Cuando se obtiene una buena respuesta, se pueden utilizar SABA con frecuencia en las siguientes 24-48 horas, junto con un ciclo corto de prednisona si es conveniente. La pauta posológica y la duración más eficaces para los corticoides sistémicos no están claras, pero un régimen que suele recomendarse consiste en 0,5-1,0 mg de prednisona por kg de peso corporal durante 3-7 días. Dependiendo del paciente individual, la prednisona puede interrumpirse o disminuirse rápidamente una vez recuperado el control.

En los pacientes que presenten una respuesta incompleta, la estrategia consiste en continuar el uso de SABA e iniciar un ciclo de prednisona, y el médico debería supervisar el tratamiento. En los pacientes con una respuesta mala a los SABA inhalados, se deberían comenzar los corticoides orales y está indicado trasladar al paciente a un centro médico.

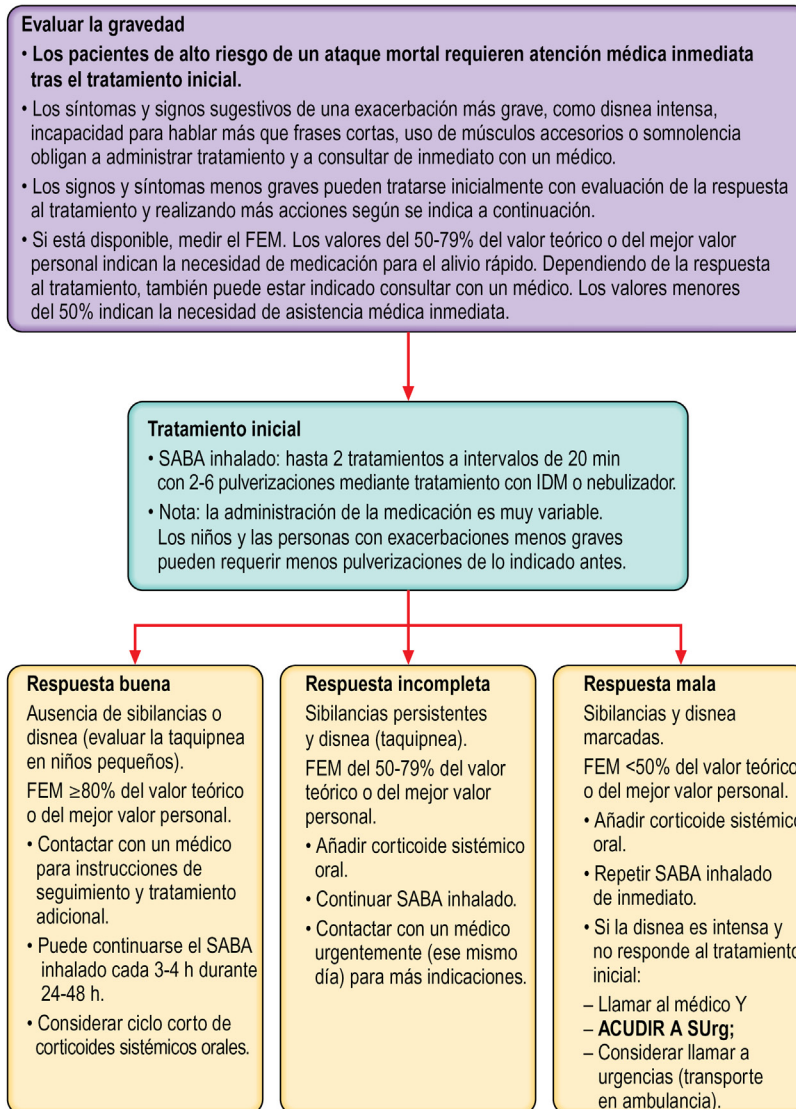


Figura 7-14 Tratamiento de las exacerbaciones asmáticas: tratamiento domiciliario. FEM, flujo espiratorio máximo; IDM, inhalador dosimétrico; SABA, β_2 -agonista de acción corta (inhalador para el alivio rápido); SURg, servicio de urgencias. (Del National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Full report 2007. Washington DC: US Government Printing Office; 2007.)

Aunque suele recomendarse duplicar la dosis de CI, no es beneficioso, aunque algunos datos sugieren que cuadruplicar la dosis de CI puede ser beneficioso¹²⁹.

Adultos: asistencia hospitalaria y en urgencias

En los pacientes con exacerbaciones asmáticas graves potencialmente mortales, se requiere una evaluación y tratamiento en un contexto hospitalario. El objetivo del tratamiento urgente es garantizar una oxigenación adecuada, revertir la obstrucción e iniciar el tratamiento antiinflamatorio. Los estudios de laboratorio (p. ej., gasometría arterial) se utilizan para detectar una insuficiencia respiratoria existente o inminente, así como para identificar las afecciones que pueden complicar el tratamiento urgente (p. ej., electrocardiograma para descartar una isquemia cardíaca, radiografía de tórax para descartar una neumonía).

Oxígeno. El oxígeno suplementario se recomienda para el tratamiento inicial en urgencias o en pacientes hospitalizados. Se administra por gafas nasales o con mascarilla, para mantener una saturación arterial de oxígeno (SaO_2) $\geq 90\%$ o $\geq 95\%$ en mujeres embarazadas y en los pacientes con cardiopatías.

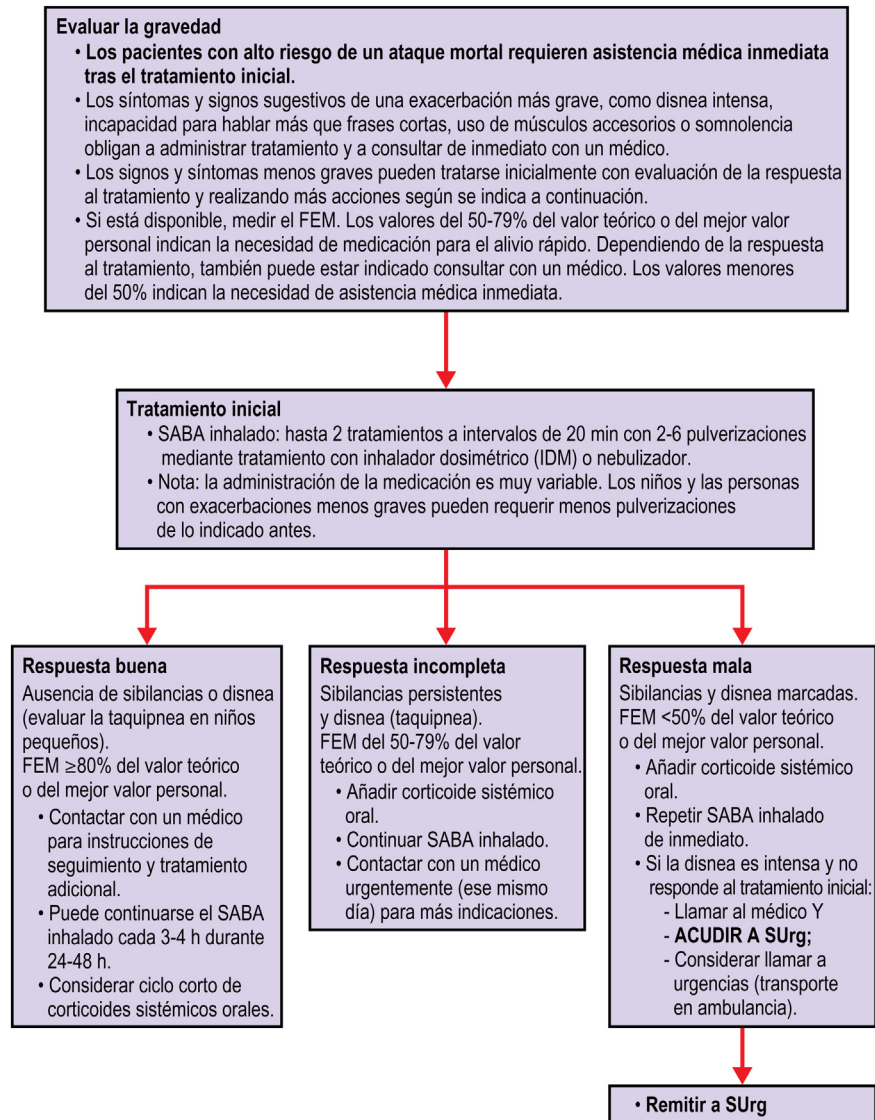


Figura 7-15 Tratamiento de las exacerbaciones asmáticas en adolescentes y adultos: tratamiento domiciliario. (Las cifras corresponden a las de la fuente citada). FEM, flujo espiratorio máximo; SABA, β_2 -agonista de acción corta (inhalador para el alivio rápido); SURG, servicio de urgencias. (Modificada del *National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma: Full Report 2007*. Disponible en: <http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/asthgdln.pdf>; [consultado el 7 de julio de 2015.]

β_2 -agonistas de acción corta inhalados. El tratamiento inicial se realiza con SABA selectivos inhalados (albuterol [salbutamol], levalbuterol, pirbuterol), debido al rápido efecto sobre el broncoespasmo. Aún se está investigando si el fármaco es más eficaz cuando se administra con un nebulizador o mediante un inhalador dosimétrico (IDM) con una cámara espaciadora. En una revisión sistemática Cochrane¹³⁰, se observó que cualquiera de los métodos de administración proporcionaba resultados similares. En los niños, pero no en adultos, el IDM con cámara espaciadora parecía ofrecer ventajas en términos de duración de la estancia en urgencias y de efectos adversos (p. ej., taquicardia). Sin embargo, puede que aún se prefiera el tratamiento con nebulizador en pacientes que no sean capaces de colaborar de forma eficaz con el uso de un IDM, debido a su edad, por agitación o por la gravedad del asma aguda. En los pacientes con exacerbaciones potencialmente mortales, se puede plantear una nebulización continua¹³¹. Las recomendaciones del EPR-3 se resumen en las figuras 7-14 y 7-16, así como en la tabla 7-11.

Agentes anticolinérgicos inhalados. Existe evidencia que respalda (sobre todo en los niños) la adición del agente anticolinérgico bromuro de ipratropio al tratamiento con β_2 -agonistas en

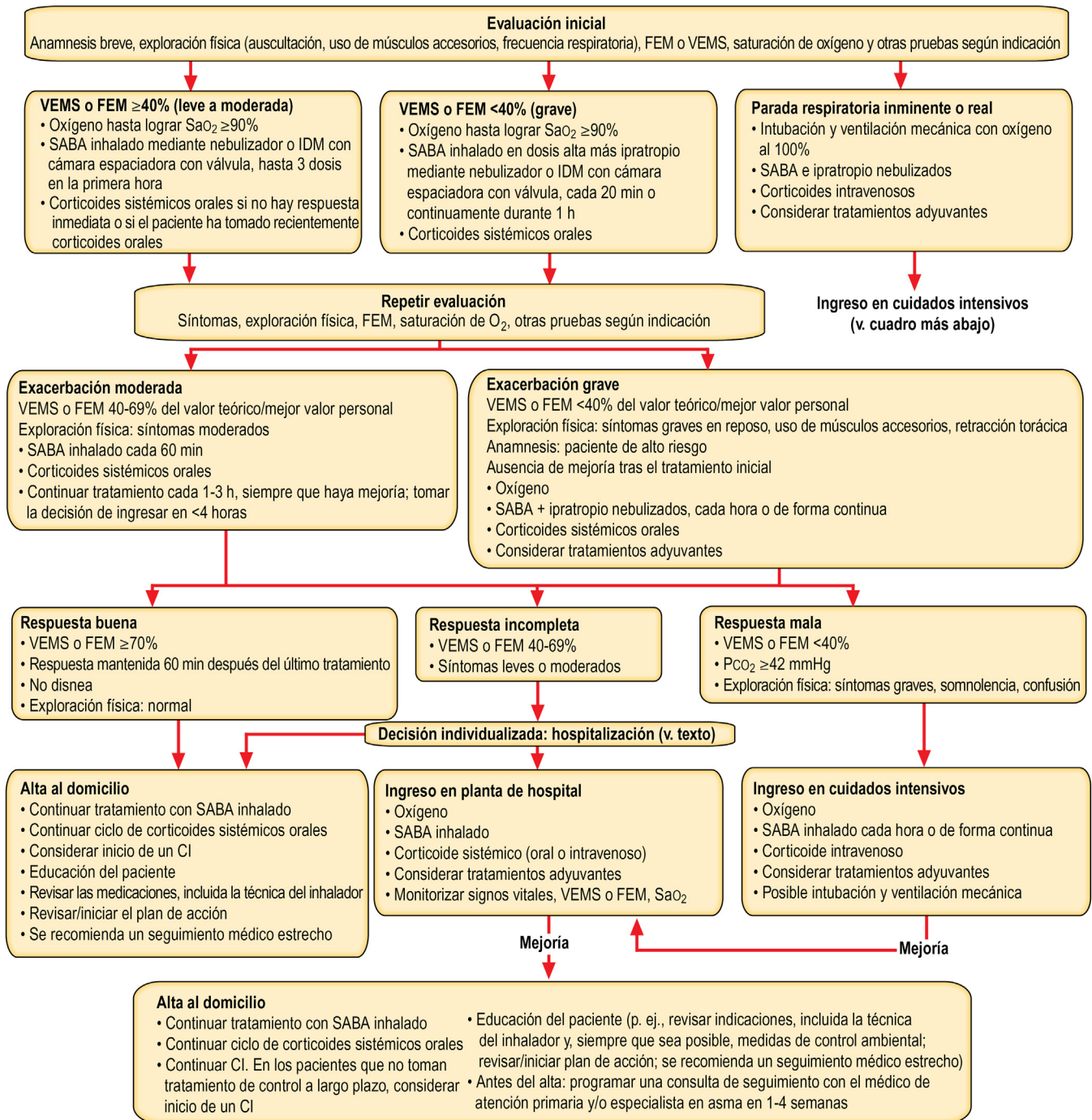


Figura 7-16 Tratamiento de las exacerbaciones asmáticas: Tratamiento en el servicio de urgencias y en el hospital. CI, corticoides inhalados; FEM, flujo espiratorio máximo; IDM, inhalador dosimétrico; PCO_2 , presión parcial de dióxido de carbono; SABA, β_2 -agonista de acción corta (inhalador para el alivio rápido); SaO_2 , saturación arterial de oxígeno; VEMS, volumen espiratorio máximo en 1 segundo. (Del National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma – Full Report 2007. Disponible en: <http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/asthgdln.pdf>; [consultado el 7 de julio de 2015.]

las exacerbaciones asmáticas graves¹³². Las dosis múltiples de bromuro de ipratropio permiten una mejoría clínicamente significativa del VEMS y una reducción del 25% del riesgo de hospitalización.

Corticoides sistémicos. El uso precoz de corticoides sistémicos (es decir, en la primera hora de la presentación), administrados por vía oral o intravenosa, sigue siendo la principal opción

terapéutica. El uso precoz de corticoides en urgencias reduce las tasas de ingreso (OR = 0,40), con un número que sería necesario tratar (NNT) de 8, sobre todo en los pacientes que aún no están recibiendo corticoides sistémicos. Los corticoides intravenosos deberían reservarse para quienes tengan una disnea tan intensa que les impida deglutir, que estén obnubilados o intubados, o que no toleren la medicación oral.

Sulfato de magnesio. El sulfato de magnesio ($MgSO_4$) se usa en el asma aguda refractaria, donde tiene una acción broncodilatadora inmediata y efectos antiinflamatorios leves¹³³. Aunque aún persisten algunas incertidumbres, el EPR-3 recomienda plantear el uso del $MgSO_4$ intravenoso en pacientes con exacerbaciones potencialmente mortales.

Heliox. Otro tema controvertido es el papel del heliox (una mezcla de helio y oxígeno), que se ha usado esporádicamente desde la década de 1930. En una revisión Cochrane de 2006, se observó una diferencia límite-significativa. Las directrices del EPR-3 recomiendan plantear el uso de heliox en pacientes que tengan exacerbaciones potencialmente mortales.

Modificadores de leucotrienos. El montelukast intravenoso puede ser beneficioso en las exacerbaciones moderadas o graves, con una mejoría significativa del VEMS en los 10 minutos posteriores a la administración¹³⁴. Para lograr una broncodilatación rápida, se requiere la vía intravenosa, porque una formulación oral de montelukast no proporciona beneficios hasta unos 90 minutos después de su administración.

Otros tratamientos. Los beneficios de fármacos como la aminofilina¹³⁵ son limitados. Los antibióticos no deberían utilizarse rutinariamente en el asma aguda¹³⁶. Sin embargo, muchos médicos siguen prescribiendo antibióticos para las infecciones respiratorias altas de origen viral que desencadenan asma. Este es un campo donde se pueden obtener mejoras de calidad en el futuro para disminuir un uso inapropiado de los antibióticos.

Asistencia después de la hospitalización y visitas a urgencias

Alrededor del 10-20% de los pacientes que acuden a urgencias para recibir tratamiento por asma aguda y que vuelven a su domicilio recidivan en un plazo de 2 semanas del alta⁹⁰. El uso de corticoides orales durante un período corto (p. ej., 5-7 días) es adecuado para los pacientes dados de alta tras un episodio agudo de asma, y se debe programar una revisión antes de interrumpirlos. Todos estos pacientes deberían recibir CI si aún no los usaban. Sin embargo, en Estados Unidos, solo en el 11% de los pacientes dados de alta se prescribieron CI¹³⁷.

Tratamiento de las exacerbaciones en la infancia

En el estudio Childhood Asthma Management Program sobre los niños de edad escolar con asma, el 40% de los niños en el grupo de tratamiento con CI presentaron una exacerbación, comparados con el 75% de los que recibieron placebo¹¹³. Muchos pueden tratarse en su domicilio, pero al igual que sucede en los adultos, las exacerbaciones más graves requieren asistencia en urgencias y con ingreso hospitalario.

Tratamiento domiciliario

Los SABA inhalados pueden administrarse con IDM con o sin cámara espaciadora, en formulaciones de polvo seco o con un nebulizador portátil. Los niños menores de 5 años requieren el uso de una mascarilla con tratamientos nebulizadores o con un IDM y un sistema espaciador con válvula para administrar la medicación de forma eficaz en las vías respiratorias. Algunos pacientes y familias prefieren tratamientos nebulizadores, que requieren solo una respiración lenta a volumen corriente. Sin embargo, se ha demostrado que la administración en altas dosis tanto con IDM como con nebulización son igual de eficaces. En los ataques graves que sean refractarios al tratamiento, se debe instruir al cuidador familiar y/o el paciente para contactar con un profesional sanitario. El tratamiento domiciliario puede incluir la introducción de un ciclo corto de corticoides orales, que reduce la duración y la gravedad de la exacerbación y evita la hospitalización¹³⁸. Cuadruplicar (no duplicar) la dosis de CI ante el primer signo de empeoramiento sintomático en pacientes que ya reciben CI puede evitar que las exacerbaciones requieran corticoides orales¹³⁹. El mayor uso de SABA durante una exacerbación debería continuar hasta que se logre el control sintomático del asma y que los valores de FEM vuelvan al nivel basal del paciente.

Tratamiento en la consulta o en urgencias en la infancia

Si la intervención inicial en el domicilio no tiene éxito, se debería instruir a la familia para que lleve al niño a un centro de asistencia urgente o a unas urgencias hospitalarias para un tratamiento adicional. La evaluación inicial debería incluir una anamnesis corta, una exploración física centrada en el trabajo respiratorio, la determinación del FEM o la espirometría, así como la medición de la saturación de oxígeno. La gasometría arterial no está indicada de forma rutinaria. Las radiografías de tórax sistemáticas no son necesarias.

En una exacerbación leve o moderada (VEMS o PEF $\geq 40\%$), el tratamiento inicial incluye oxígeno para mantener unas saturaciones de oxígeno mayores del 90% y hasta tres dosis de SABA inhalados en la primera hora administrados con nebulizador o IDM con cámara espaciadora, así como corticoides orales si no se obtiene una respuesta inmediata a los broncodilatadores. En las exacerbaciones graves (VEMS o FEM $< 40\%$), el tratamiento debería incluir la administración inmediata de oxígeno, SABA inhalados en dosis altas e ipratropio cada 20 minutos o de forma continua durante la primera hora, así como corticoides orales. Las exacerbaciones graves son potencialmente mortales, por lo que en la mayoría de los casos se requiere un traslado a un servicio de urgencias para permitir una observación estrecha con el fin de detectar un deterioro, de realizar evaluaciones repetidas y de administrar con frecuencia los tratamientos indicados. En la mayoría de los estudios que han evaluado el uso de teofilina intravenosa en el tratamiento de las exacerbaciones agudas, no se ha demostrado ningún beneficio adicional.

Tratamiento hospitalario en la infancia

Una respuesta incompleta de los síntomas o de la función respiratoria (VEMS o FEM del 40-69%) a pesar de un tratamiento agresivo requiere una hospitalización para la administración continua de SABA inhalados, corticoides sistémicos, oxígeno (si es preciso) y para una monitorización estrecha. La hospitalización debería plantearse en los lactantes con una saturación de oxígeno $< 92\%$ con aire ambiente¹⁴⁰.

Asistencia post-hospitalaria

Además del tratamiento agudo, un aspecto más importante debería ser la prevención de las recidivas. La educación sobre el asma es apropiada en los contextos de las consultas, del servicio de urgencias y hospitalario, y la comunicación con los profesionales sanitarios de atención primaria es crucial.

CONCLUSIONES

Se han realizado avances considerables en el tratamiento del asma en los últimos 30 años, con un mayor conocimiento de los diversos factores que constituyen el síndrome asmático, lo que ha dado lugar a avances terapéuticos y a mejores resultados. Sin embargo, el asma sigue siendo frecuente e incurable, su prevalencia global sigue incrementándose y las mejoras de los resultados observadas en las últimas décadas del siglo XX se han estancado en la mayoría de los países económicamente desarrollados. Aunque tenemos mayores conocimientos sobre las bases biológicas del asma, los complejos factores genéticos y ambientales que interactúan para provocar asma en personas susceptibles, y más información sobre las vías inmunológicas subyacentes al asma, no se ha logrado traducir este conocimiento en un beneficio para el paciente. Actualmente se sabe que el asma presenta una gran complejidad, y los diversos fenotipos y endotipos que constituyen el síndrome asmático están esclareciéndose progresivamente. Las directrices sobre el asma se basan en datos promedio de grupos procedentes de ensayos clínicos, y emplean una estrategia escalonada para todos, basada en la gravedad y el control, aunque la heterogeneidad de las respuestas individuales a distintas intervenciones cada vez es más evidente. Es probable que los avances futuros en el tratamiento del asma, al igual que en otras enfermedades crónicas, impliquen el uso de estrategias «estratificadas» o «personalizadas» para el tratamiento del asma. Dado que la manifestación final de los diversos procesos patológicos implicados en el síndrome asmático puede ser muy similar, aunque los desencadenantes sean diversos, es probable que las mejoras adicionales de los resultados del asma requieran realizar intervenciones dirigidas en pacientes adecuadamente identificados con características específicas. Esto implicará una caracterización mejor a nivel de cada paciente individual y una estrategia que abarque esta diversidad mediante la detección de un control inadecuado, la evaluación de las razones para ello

y la aplicación de los tratamientos más apropiados para mejorarlo. Esta estrategia «estratificada» está empezando a utilizarse en el asma grave, donde el desarrollo de tratamientos biológicos nuevos y caros que son muy eficaces para pacientes apropiadamente caracterizados (asociados al uso de biomarcadores para identificar a los respondedores) está dirigido por consideraciones económicas. Sin embargo, es posible que se puedan aplicar estrategias estratificadas similares en la práctica extrahospitalaria.

Diagnóstico y monitorización del asma

Ha surgido la preocupación de que el diagnóstico del asma se aplique en ocasiones de forma inadecuada y de que el asma se monitorice incorrectamente. Los síntomas del asma son inespecíficos, y los criterios objetivos en los que se basa el diagnóstico (como la obstrucción variable y reversible del flujo aéreo, la hiperreactividad bronquial o la inflamación de la vía respiratoria) no suelen medirse o registrarse. Los médicos generales y los médicos no especialistas que ejercen a nivel extrahospitalario no suelen tener acceso a las pruebas diagnósticas más sofisticadas necesarias para confirmar o descartar el diagnóstico en los casos (frecuentes) de incertidumbre diagnóstica. Esto puede hacer que los pacientes con síntomas respiratorios inespecíficos sean diagnosticados de asma y que reciban medicación antiasmática (por lo general, tratamiento antiinflamatorio con CI), sin evidencia de que haya una enfermedad sensible a corticoides. La ausencia de respuesta suele dar lugar a una escalada terapéutica en lugar de a una revisión del diagnóstico. El asma se define como una enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias, caracterizada por HRB, aunque la inflamación y la hiperreactividad no suele evaluarse fuera del contexto de la investigación o de la asistencia especializada. Los avances tecnológicos recientes pueden permitir un mayor uso de pruebas objetivas en contextos extrahospitalarios rutinarios (incluidos los biomarcadores sanguíneos, biomarcadores exhalados como la FeNO e incluso las pruebas de provocación bronquial como el manitol inhalado), que pueden tener implicaciones significativas para el diagnóstico, monitorización y toma de decisiones terapéuticas en el tratamiento del asma.

Un control inadecuado no suele ser detectado por los médicos y no suele ser referido por los pacientes, que acaban por aceptar su situación como algo habitual. Se pueden realizar evaluaciones más objetivas del control con las herramientas disponibles en la actualidad (tanto referidas por el paciente como con el uso de biomarcadores).

Tratamiento del asma

Es probable que los avances en los tratamientos del asma impliquen tanto un uso más eficaz de las terapias actualmente disponibles, como el desarrollo de nuevos tratamientos para el subgrupo pequeño, pero significativo, con una enfermedad auténticamente refractaria al tratamiento.

Mejor uso de los tratamientos actuales

Las razones más frecuentes de unos resultados subóptimos en el asma se relacionan con un escaso cumplimiento y una técnica inadecuada de uso de los inhaladores. Lograr una mayor concienciación de estos factores importantes y una mayor colaboración con los pacientes (incluido el uso más amplio de la educación sobre el autotratamiento) es un reto para los profesionales de atención primaria que tratan a pacientes con asma. Es probable que la mejor caracterización de los pacientes ayude a dirigir mejor los tratamientos actuales. Por ejemplo, en los pacientes que reciben CI en dosis baja y que no logran el control, las directrices actuales sugieren que la alternativa de elección es la adición de LABA. Sin embargo, la capacidad de medir la inflamación de la vía respiratoria podría guiar el proceso de toma de decisiones, la evidencia de inflamación activa podría indicar una administración inadecuada de CI (p. ej., incumplimiento o técnica deficiente de uso del inhalador) o la necesidad de aumentar las dosis o la potencia de los fármacos antiinflamatorios, mientras que unos índices inflamatorios normales apoyarían el uso de un broncodilatador o de otras estrategias para lograr el control.

Existe un interés considerable en el uso de combinaciones de inhaladores de CI y broncodilatadores de acción rápida como medicación de rescate, que, en teoría, permiten una mayor administración de la medicación antiinflamatoria cuando los síntomas (y la inflamación) empeoran; ahora es posible utilizar una estrategia de un inhalador «único de mantenimiento y alivio» con más de un producto, y su uso a demanda en el «Escalón uno» se está investigando. La eficacia y el papel de estas estrategias se esclarecerán más en los próximos años.

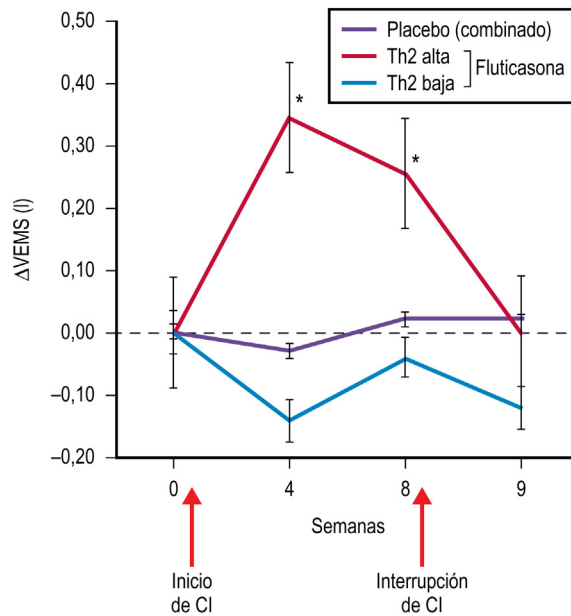


Figura 7-17 Respuesta del asma «Th2 alta» a los corticoides inhalados (CI) y al placebo en un ensayo controlado aleatorizado. VEMS medido en el momento basal (semana 0), tras 4 y 8 semanas de tratamiento diario con fluticasona (500 µg dos veces al día) y 1 semana después de interrumpir la fluticasona (semana 9). No se observa ningún cambio significativo del VEMS en respuesta al placebo en ningún grupo, Th2 baja y placebo. (De Woodruff PG, Modrek B, Choy DF y cols. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:388-95.)

Las tendencias actuales en el tratamiento de la enfermedad, que consisten en implicar a los pacientes (cuando es posible) en la toma de decisiones y en compartir la incertidumbre, probablemente mejoren el cumplimiento, así como los resultados, expectativas y satisfacción del paciente, si se aplican de forma eficaz.

Nuevos tratamientos

Siguen apareciendo nuevos productos (fig. 7-17) en el mercado para tratar el asma, aunque la mayoría corresponde a nuevas versiones de las clases terapéuticas existentes. La disponibilidad de moléculas más potentes y de acción más prolongada en las clases farmacológicas disponibles en la actualidad (p. ej., CI y LABA de uso único diario) puede tener unos beneficios adicionales limitados que pueden ser útiles para algunos pacientes. Los nuevos dispositivos inhaladores y sistemas de administración que son más fáciles de usar para los pacientes y que resultan más fáciles de enseñar por parte de los profesionales, también pueden ser beneficiosos para algunos pacientes y permiten un uso más eficaz de las clases farmacológicas existentes.

Aunque la mayoría de los pacientes podrían lograr un control adecuado con las clases farmacológicas existentes, algunos (un 5-10% del total de la población con asma) padecen una forma más grave, refractaria al tratamiento y «difícil de controlar»; estos pacientes obtienen malos resultados y requieren un uso elevado de la asistencia sanitaria, con el coste consiguiente. Los mayores conocimientos sobre las diversas anomalías biológicas e inmunológicas presentes en estos pacientes han permitido el desarrollo de varios tratamientos nuevos, que actualmente están en la fase de ensayos clínicos. La mayoría de estos tratamientos consisten en anticuerpos monoclonales humanos sintetizados, dirigidos contra las citocinas Th2, como la IL-4, IL-5 e IL-13, y varios de ellos están ahora en la fase de ensayos clínicos, con perspectivas de nuevas opciones terapéuticas dirigidas a endotipos asmáticos específicos¹⁴¹. Algunos pacientes asmáticos presentan anomalías en la inmunidad innata que ocasionan cuadros de asma desencadenados por infecciones virales: también aquí ciertas intervenciones novedosas, como el interferón-β inhalado, están en fase de ensayos clínicos y resultan prometedoras para pacientes seleccionados¹⁴². Una minoría de pacientes con asma no presentan una inflamación dirigida por citocinas Th2, sino una enfermedad con predominio neutrofílico o paucigranulocítico; este difícil grupo de pacientes presenta escasa respuesta a los corticoides, y se están investigando nuevas estrategias. Los antibióticos macrólidos parecen ser prometedores en este subgrupo de pacientes y se están realizando ensayos en la actualidad.

Prevención

Las causas del aumento de la prevalencia global del asma siguen sin comprenderse por completo. Se están realizando varios estudios a gran escala de cohortes de nacimiento en distintas partes del mundo. Estos estudios han proporcionado información importante sobre los factores asociados con el asma (p. ej., exposición microbiana en las primeras etapas de la vida, tamaño familiar y orden de nacimiento, contacto precoz con animales), pero aún no han permitido elaborar estrategias de salud pública para la prevención. La complejidad e interdependencia de los factores que favorecen o que protegen contra el asma se están esclareciendo poco a poco. Las intervenciones estudiadas han incluido acciones ambientales (p. ej., medidas intensivas de evitación de aeroalérgenos en el domicilio), vacunación y dieta, por lo general con resultados decepcionantes. Los avances informáticos aplicados a grandes bases de datos permiten la combinación de bases de datos y es probable que en los próximos años se disponga de nueva información relevante.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention 2014. Online. Disponible en: <www.ginasthma.org>.
2. *The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998;351:1225-32.
3. *Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases one and three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733-43.
4. *Masoli M, Fabian D, Holt S, et al. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59:469-78.
5. Cockcroft DW. Bronchoprovocation methods: direct challenges. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24:19-26.
6. Shaw D, Green R, Berry M, et al. A cross-sectional study of patterns of airway dysfunction, symptoms and morbidity in primary care asthma. *Prim Care Respir J* 2012;21(3):283-7.
7. *To T, Stanojevic S, Moores G, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health* 2012;12:204.
8. Thomas M, Wilkinson T. Asthma diagnosis in the community: time for a change? *Clin Exp Allergy* 2014;44(10):1206-9.
9. Aaron SD, Vandemheen KL, Boulet LP, et al. Overdiagnosis of asthma in obese and non-obese adults. *CMAJ* 2008;179:1121-31.
10. Wenzel SE. Phenotypes in asthma: useful guides for therapy, distinct biological processes, or both? *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:579-80.
11. Bergeron C, Boulet LP. Structural changes in airway diseases: characteristics, mechanisms, consequences, and pharmacologic modulation. *Chest* 2006;129:1068-87.
12. *British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guideline Network. British Guideline on the Management of Asthma. A national clinical guideline. Revised 2014. Online. Disponible en: <<https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/asthma/btssign-asthma-guideline-2014/>>.
13. *National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP). Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma. NIH Publication No. 07-4051. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health; 2007.
14. *Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(8):836-44.
15. *Demoly P, Gueron B, Annunziata K, et al. Update on asthma control in five European countries: results of a 2008 survey. *Eur Respir Rev* 2010;19(116):150-7.
16. *Levy M, Andrews R, Buckingham R, et al. Why asthma still kills: the National Review of Asthma Deaths (NRAD) Confidential Enquiry report. London: RCP; 2014 Online. Disponible en: <<https://www.rcplondon.ac.uk/sites/default/files/why-asthma-still-kills-full-report.pdf>>.
17. de Nijs SB1, Venekamp LN, Bel EH. Adult-onset asthma: is it really different? *Eur Respir Rev* 2013;22(127):44-52.
18. *Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995;332:133-8.
19. Guilbert T, Moss MH, Lemanske RF Jr, et al. Approach to infants and children with asthma. In: Adkinson NF, Busse WW, Bochner BS, editors. Middleton's allergy: principles and practice. 7th ed. St Louis: Mosby; 2009. p. 1319-43.
20. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007;62:758-66.
21. Pereira MU, Sly PD, Pitrez PM, et al. Non-atopic asthma is associated with helminth infections and bronchiolitis in poor children. *Eur Resp J* 2007;29:1154-60.
22. James AL. Localization of pathology in asthma. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1450-2.
23. Kraft M, Djukanovic R, Wilson S, et al. Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1505-10.
24. Shaver JR, Zangrilli JG, Cho SK, et al. Kinetics of the development and recovery of the lung from IgE-mediated inflammation: dissociation of pulmonary eosinophilia, lung injury, and eosinophil-active cytokines. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:442-8.
25. Bessa V, Tseliou E, Bakakos P, et al. Non-invasive evaluation of airway inflammation in asthmatic patients who smoke: implications for application in clinical practice. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:226-32. quiz 32-34, 78.

26. Hamid Q, Azzawi M, Ying S, et al. Expression of mRNA for interleukin-5 in mucosal bronchial biopsies from asthma. *J Clin Invest* 1991;87:1541-6.
27. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:388-95.
28. Bosse Y, Reisenfeld EP, Pare PD, et al. It's not all smooth muscle: non-smooth-muscle elements in control of resistance airflow. *Annu Rev Physiol* 2010;72:937-62.
29. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299:1259-60.
30. Moffatt MF, Kabesch M, Liang L, et al. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature* 2007;448:470-3.
31. Weidinger S, Geiger C, Rodriguez E, et al. Genome-wide scan on total serum IgE levels identifies FCER1A as novel susceptibility locus. *PLoS Genet* 2008;4:e1000166.
32. Gudbjartsson DF, Bjornsdottir US, Halapi E, et al. Sequence variants affecting eosinophil numbers associate with asthma and myocardial infarction. *Nat Genet* 2009;41:342-7.
33. Kim SH, Cho BY, Park CS, et al. Alpha-Tcatenin (CTNNA3) gene was identified as a risk variant for toluene diisocyanate-induced asthma by genome-wide association analysis. *Clin Exp Allergy* 2009;39:203-12.
34. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, et al. A largescale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N Engl J Med* 2010;363:1211-21.
35. Sleiman PM, Flory J, Imielinski M, et al. Variants of DENND1B associated with asthma in children. *N Engl J Med* 2010;362:36-44.
36. Li X, Howard TD, Zheng SL, et al. Genome-wide association study of asthma identifies RAD50-IL13 and HLA-DR/DQ regions. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:328-35.
37. Ferreira MA, Matheson MC, Dufy DL, et al. Identification of IL6R and chromosome 11q13.5 as risk loci for asthma. *Lancet* 2011;378:1006-14.
38. Hirota T, Takahashi A, Kubo M, et al. Genomewide association study identifies three new susceptibility loci for adult asthma in the Japanese population. *Nat Genet* 2011;43:893-6.
39. Torgerson DG, Ampleford EJ, Chiu GY, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse North American populations. *Nat Genet* 2011;43:887-92.
40. Tantisira KG, Lasky-Su J, Harada M, et al. Genomewide association between GLCCI1 and response to glucocorticoid therapy in asthma. *N Engl J Med* 2011;365:1173-83.
41. Du R, Litonjua AA, Tantisira KG, et al. Genome-wide association study reveals class I MHC-restricted T cell-associated molecule gene (CRTAM) variants interact with vitamin D levels to affect asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:368-73.
42. Esparza-Gordillo J, Weidinger S, Fölster-Holst R, et al. A common variant on chromosome 11q13 is associated with atopic dermatitis. *Nat Genet* 2009;41:596-601.
43. Paternoster L, Standl M, Chen CM, et al. Metaanalysis of genome-wide association studies identifies three new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2012;44:187-92.
44. Sun LD, Xiao FL, Zhou WM, et al. Genomewide association study identifies two new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Chinese Han population. *Nat Genet* 2011;43:690-4.
45. Ramasamy A, Kuokkanen M, Vedantam S, et al. Genome-wide association studies of asthma in population-based cohorts confirm known and suggested loci and identify an additional association near HLA. *PLoS ONE* 2012;7(9):e44008.
46. Simpson A, Maniatis N, Jury F. Polymorphisms in a disintegrin and metalloprotease 33 (ADAM33) predict impaired early-life lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:55-60.
47. Haldar P, Pavord I, Shaw D, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(3):218-24.
48. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet* 2008;372(9643):1107-19.
49. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, National Heart, Lung, Blood Institute's Severe Asthma Research Program, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:315-23.
50. Lotvall J, Akdis CA, Bacharier LB, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:354-60.
51. Boulet LP. Influence of comorbid conditions on asthma. *Eur Respir J* 2009;33:897-906.
52. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008;32:1096-110.
53. Sonnappa S, Bastardo CM, Wade A, et al. Symptom-pattern phenotype and pulmonary function in preschool wheezers. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:519-26.
54. Morgan WJ, Martinez FD. Risk factors for developing wheezing and asthma in childhood. *Pediatr Clin North Am* 1992;39:1185-203.
55. Thomas M. Asthma diagnosis: not always simple or straightforward. *J Thorac Dis* 2014;6(5):409-10.
56. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
57. Pavord ID, Bush A, Holgate S. Asthma diagnosis: addressing the challenges. *Lancet Respir Med* 2015;3(5):339-41.
58. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FeNO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:602-15.
59. Gruffydd-Jones K, Ward S, Stonham C, et al. The use of exhaled nitric oxide monitoring in primary care asthma clinics: a pilot study. *Prim Care Respir J* 2007;16:349-56.
60. Malo JL, Vandenplas O. Definitions and classification of work-related asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2011;31:645-62.
61. Henneberger PK, Redlich CA, Callahan DB, et al. An official American Thoracic Society statement: work-exacerbated asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:368-78.
62. Bernstein I, Chan-Yeung M, Malo J, et al. Definition and classification of asthma in the workplace. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, editors. *Asthma in the workplace*. 3rd ed. New York: Francis & Taylor; 2006. p. 1-8.
63. Torén K, Blanc PD. Asthma caused by occupational exposures is common – a systematic analysis of estimates of the population-attributable fraction. *BMC Pulm Med* 2009;9:7.
64. Cullinan P, Cook A, Gordon S, et al. Allergen exposure, atopy and smoking as determinants of allergy to rats in a cohort of laboratory employees. *Eur Respir J* 1999;13:1139-43.

65. Cullinan P, Cook A, Nieuwenhuijsen M, et al. Allergen and dust exposure as determinants of work-related symptoms and sensitization in a cohort of flour-exposed workers; a case-control analysis. *Ann Occup Hyg* 2001;45:97-103.
66. Archambault S, Malo J, Infante-Rivard C, et al. Incidence of sensitization, symptoms and probable occupational rhinoconjunctivitis and asthma in apprentices starting exposure to latex. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:921-3.
67. Lemièrre C, Chaboilliez S, Trudeau C, et al. Characterization of airway inflammation after repeated exposures to occupational agents. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:1163-70.
68. Gibson PG, McDonald VM, Marks GB. Asthma in older adults. *Lancet* 2010;376(9743):803-13.
69. Fitch KD, Sue-Chu M, Anderson SD, et al. Asthma and the elite athlete: summary of the International Olympic Committee's consensus conference, Lausanne, Switzerland, January 22-24, 2008. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:254-60.
70. Ibrahim WH, Gheriani HA, Almohamed AA, et al. Paradoxical vocal cord motion disorder: past, present and future. *Postgrad Med J* 2007;83:164-72.
71. Thomas M, McKinley RK, Freeman E, et al. Prevalence of dysfunctional breathing in patients treated for asthma in primary care: cross sectional survey. *BMJ* 2001;322:1098-100.
72. Galant SP, Morphey T, Amaro S, et al. Value of the bronchodilator response in assessing controller naive asthmatic children. *J Pediatr* 2007;151:457-62.
73. Baishnab E, Karner C. Primary care based clinics for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(4):CD003533.
74. Pinnock H, Thomas M. Does self-management prevent severe exacerbations? *Curr Opin Pulm Med* 2015;21(1):95-102.
75. Cockcroft DW, Swystun VA. Asthma control versus asthma severity. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98(6 Pt 1):1016-8.
76. Adams RJ, Smith BJ, Ruffin RE. Factors associated with hospital admissions and repeat emergency department visits for adults with asthma. *Thorax* 2000;55:566-73.
77. *Suissa S, Ernst P, Benayoun S, et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000;343(5):332-6.
78. Horne R. Compliance, adherence, and concordance: implications for asthma treatment. *Chest* 2006;130(1 Suppl):65S-72S. PMID: 16840369.
79. Gamble J, Stevenson M, Heaney LG. A study of a multi-level intervention to improve non-adherence in difficult to control asthma. *Respir Med* 2011;105(9):1308-15. doi:10.1016/j.rmed.2011.03.019; PMID: 21511454.
80. Gibson PG, Coughlan J, Wilson AJ, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *The Cochrane Library* 2003;(1):CD001117.
81. Bel EH. Smoking: a neglected cause of glucocorticoid resistance in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1265-6.
82. Thomas M, Bruton A, Moffat M, et al. Asthma and psychological dysfunction. *Prim Care Respir J* 2011;20(3):250-6.
83. Thomas M, McKinley RK, Mellor S, et al. Breathing exercises for asthma: a randomised controlled trial. *Thorax* 2009;64:55-61.
84. Westby M, Benson M, Gibson P. Anticholinergic agents for chronic asthma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD003269.
85. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012;67:1198-207.
86. Adams N, Bestall J, Jones PW. Budesonide for chronic asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1):CD003274.
87. Malmstrom K, Rodriguez-Gomez G, Guerra J, et al. Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma. A randomized, controlled trial. Montelukast/Beclomethasone Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:487-95.
88. Nelson HS, Busse WW, Kerwin E, et al. Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:1088-95.
89. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003;361:1071-6.
90. Emerman CL, Woodruff PG, Cydulka RK, et al. Prospective multicenter study of relapse following treatment for acute asthma among adults presenting to the emergency department. *Chest* 1999;115:919-27.
91. Price D, Musgrave SD, Shepstone L, et al. Leukotriene antagonists as first-line or add-on asthma-controller therapy. *N Engl J Med* 2011;364:1695-707.
92. Edelman JM, Turpin JA, Bronsky EA, et al. Oral montelukast compared with inhaled salmeterol to prevent exercise-induced bronchoconstriction. *Ann Intern Med* 2000;132:97-104.
93. Greening AP, Ind PW, Northfield M, et al. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Allen & Hanburys Limited UK Study Group. *Lancet* 1994;344:219-24.
94. Thomas M, von Ziegenweidt J, Lee AJ, et al. High-dose inhaled corticosteroids versus add-on long-acting beta-agonists in asthma: an observational study. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:116-21.
95. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, SMART Study Group., et al. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006;129:15-26.
96. McMahon AW, Levenson MS, McEvoy BW, et al. Age and risks of FDA-approved long-acting beta(2)-adrenergic receptor agonists. *Pediatrics* 2011;128:e1147-54.
97. Chowdhury BA, Dal Pan G. The FDA and safe use of long-acting beta-agonists in the treatment of asthma. *N Engl J Med* 2010;362:1169-71.
98. Price DB, Hernandez D, Magyar P, et al. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax* 2003;58:211-6.
99. Ram FS, Cates CJ, Ducharme FM. Long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD003137.
100. Kidney J, Dominguez M, Taylor PM, et al. Immunomodulation by theophylline in asthma. Demonstration by withdrawal of therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1907-14.
101. Faurischou P, Steffensen I, Jacques L. Effect of addition of inhaled salmeterol to the treatment of moderate-to-severe asthmatics uncontrolled on high-dose inhaled steroids. European Respiratory Study Group. *Eur Respir J* 1996;9:1885-90.

102. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest* 2011;139:28-35.
103. Thomas A, Lemanske RF Jr, Jackson DJ. Approaches to stepping up and stepping down care in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:915-24.
104. Viswanathan RK, Busse WW. Allergen immunotherapy in allergic respiratory diseases: from mechanisms to meta-analyses. *Chest* 2012;141:1303-14.
105. Ayres JG, Jyothish D, Ninan T. Brittle asthma. *Paed Respir Rev* 2004;5(1):40-4.
106. Joint task force on Practice Parameters, American Academy of Allergy, Asthma Immunology, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(6 Pt 2):S465-528.
107. Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-Study). *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:251-6.
108. Moss MH, Gern JE, Lemanske RF Jr, et al. Asthma in infancy and childhood. In: Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, editors. *Middleton's allergy principles and practice*. 6th ed. Philadelphia: Mosby; 2003. p. 1225-55.
109. Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, et al. Inner-City Asthma Study Group. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med* 2004;351:1068-80.
110. Wright RJ, Cohen S, Carey V, et al. Parental stress as a predictor of wheezing in infancy: a prospective birth-cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:358-65.
111. Sandberg S, Paton JY, Ahola S, et al. The role of acute and chronic stress in asthma attacks in children. *Lancet* 2000;356:982-7.
112. Strunk RC. Death due to asthma. New insights into sudden unexpected deaths, but the focus remains on prevention. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:550-2.
113. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343:1054-63.
114. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006;354:1985-97.
115. Sorkness CA, Lemanske RF Jr, Mauger DT, Childhood Asthma Research and Education Network of the National Heart, Lung and Blood Institute, et al. Long-term comparison of 3 controller regimens for mild-moderate persistent childhood asthma: the Pediatric Asthma Controller Trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:64-72.
116. Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, et al. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy INfants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet* 2006;368:754-62.
117. Guilbert TW, Mauger DT, Allen DB, et al. Childhood Asthma Research and Education Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Growth of preschool children at high risk for asthma 2 years after discontinuation of fluticasone. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:956-63. e1-e7.
118. *Ni CM, Greenstone IR, Ducharme FM. Addition of inhaled long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naive adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD005307.
119. Masoli M, Weatherall M, Holt S, et al. Moderate dose inhaled corticosteroids plus salmeterol versus higher doses of inhaled corticosteroids in symptomatic asthma. *Thorax* 2005;60:730-4.
120. Simons FE. A comparison of beclomethasone, salmeterol, and placebo in children with asthma. Canadian Beclomethasone Dipropionate-Salmeterol Xinafoate Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1659-65.
121. Nassif EG, Weinberger M, Thompson R, et al. The value of maintenance theophylline in steroid-dependent asthma. *N Engl J Med* 1981;304:71-5.
122. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med* 2011;364:1005-15.
123. Joint Task Force on Practice Parameters. Allergen immunotherapy: a practice parameter. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90(1 Suppl. 1):1-40.
124. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD001186.
125. American Lung Association. Trends in asthma morbidity and mortality. September 2012. Online. Disponible en: <<http://www.lungusa.org/finding-cures/our-research/trend-reports/asthma-trend-report.pdf>>; [consultado el 10 de diciembre de 2012].
126. Barnett SB, Nurmagambetov TA. Costs of asthma in the United States: 2002-2007. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:145-52.
127. Emerman CE, Cydulka RK, Crain EF, et al. Prospective multicenter study of relapse following treatment for acute asthma among children presenting to the emergency department. *J Pediatr* 2001;138:318-24.
128. Rowe BH, Voaklander DC, Wang D, et al. Asthma presentations by adults to emergency departments in Alberta, Canada: a large population-based study. *Chest* 2009;135:57-65.
129. Brenner BE, Chavda KK, Camargo CA Jr. Randomized trial of inhaled flunisolide versus placebo among asthmatics discharged from the emergency department. *Ann Emerg Med* 2000;36:417-26.
130. Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD000052.
131. Camargo CA Jr, Spooner CH, Rowe BH. Continuous versus intermittent beta-agonists for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD001115.
132. Plotnick LH, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergic agents and beta-2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000060.
133. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, et al. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(1):CD001490.
134. Camargo CA Jr, Gurner DM, Smithline HA, et al. A randomized placebo-controlled study of intravenous montelukast for the treatment of acute asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:374-80.
135. Parameswaran K, Belda J, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to beta2-agonists in adults with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD002742.
136. Graham V, Lasserson T, Rowe BH. Antibiotics for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(3):CD002741.
137. Rowe BH, Bota GW, Clark S, et al. Comparison of Canadian versus American emergency department visits for acute asthma. *Can Respir J* 2007;14:331-7.

138. Rachelefsky G. Treating exacerbations of asthma in children: the role of systemic corticosteroids. *Pediatrics* 2003;112:382-97.
139. Foresi A, Morelli MC, Catena E. Low-dose budesonide with the addition of an increased dose during exacerbations is effective in long-term asthma control. On behalf of the Italian Study Group. *Chest* 2000;117:440-6.
140. Solé D, Komatsu MK, Carvalho KV, et al. Pulse oximetry in the evaluation of the severity of acute asthma and/or wheezing in children. *J Asthma* 1999;36:327-33.
141. Holgate ST. Stratified approaches to the treatment of asthma. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76(2):277-91.
142. Djukanović R, Harrison T, Johnston SL, INTERCIA Study Group, et al. The effect of inhaled IFN- γ on worsening of asthma symptoms caused by viral infections. A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190(2):145-54.

La bibliografía clave está precedida de un asterisco.

Rinitis y conjuntivitis alérgicas

Jonathan Corren

ESQUEMA DEL CAPÍTULO

<p>INTRODUCCIÓN</p> <p>PERSPECTIVA HISTÓRICA</p> <p>EPIDEMIOLOGÍA</p> <p>Incidencia y prevalencia</p> <p>Calidad de vida e impacto económico</p> <p>Enfermedades asociadas</p> <p>PATOGENIA Y ETIOLOGÍA</p> <p>Características clínicas</p> <p>Evaluación del paciente, diagnóstico y diagnóstico diferencial</p> <p>Exploración física</p> <p>Rinoscopia con fibroendoscopio</p> <p>Pruebas de laboratorio</p> <p>Análisis de inmunoglobulina E específica</p> <p>Eosinófilos sanguíneos e inmunoglobulina E sérica total</p> <p>Pruebas de imagen radiográficas</p> <p>Otras pruebas</p> <p>Diagnóstico diferencial de la rinitis alérgica</p> <p>Rinitis relacionada con el trabajo</p> <p>Rinosinusitis crónica con y sin pólipos nasales</p> <p>Rinitis no alérgica</p> <p>Anomalías estructurales nasales y faríngeas</p> <p>Diagnóstico diferencial de la conjuntivitis alérgica</p> <p>Otras formas de conjuntivitis asociadas a alergia</p> <p>Conjuntivitis infecciosa</p> <p>Síndrome de ojo seco</p> <p>Blefaritis</p>	<p>Conjuntivitis tóxica</p> <p>Rosácea ocular</p> <p>Queratitis</p> <p>Glaucoma de ángulo cerrado</p> <p>TRATAMIENTO</p> <p>Evitación de los alérgenos</p> <p>Farmacoterapia</p> <p>Antihistamínicos</p> <p>Descongestivos</p> <p>Corticoides intranasales</p> <p>Corticoides sistémicos</p> <p>Inhibidores de los leucotrienos</p> <p>Cromoglicato sódico</p> <p>Anticolinérgicos</p> <p>Fármacos para los síntomas oculares</p> <p>Combinaciones de fármacos</p> <p>Inmunoterapia alérgica</p> <p>Cirugía</p> <p>Enfoque terapéutico global</p> <p>Rinitis alérgica</p> <p>Rinitis no alérgica</p> <p>Consideraciones terapéuticas en poblaciones seleccionadas</p> <p>Embarazo</p> <p>Ancianos</p> <p>INDICACIONES PARA LA DERIVACIÓN</p> <p>CONCLUSIONES</p>
---	---

CONCEPTOS CLAVE

- La incidencia de rinitis crónica ha aumentado significativamente en las últimas dos décadas, sobre todo en países occidentales.
- Se ha demostrado que la rinitis moderada o grave afecta negativamente en el rendimiento escolar y laboral, lo que contribuye de forma significativa a los costes económicos indirectos de esta enfermedad.
- Alrededor del 50-60% de los pacientes con rinitis alérgica tienen síntomas asociados de conjuntivitis alérgica.
- La presencia de rinitis tiene efectos significativos sobre el desarrollo y la gravedad de otros trastornos, como el asma bronquial, la sinusitis, las enfermedades del oído medio y la maloclusión dental.
- Los dos síndromes de rinitis más frecuentes son la rinitis alérgica y la rinitis idiopática. Para distinguir entre ambos trastornos se requiere un análisis de la inmunoglobulina de clase E (IgE) específica.

RESUMEN

La rinoconjuntivitis crónica es una afección cada vez más frecuente. En la actualidad, se sabe que tiene un impacto considerable sobre la salud humana. La disfunción nasal persistente puede tener efectos significativos sobre el funcionamiento físico y emocional, que provocan absentismo escolar y laboral, disminución de la productividad de los trabajadores y un menor rendimiento escolar. Además, la inflamación nasal crónica puede agravar o causar el desarrollo de otros trastornos significativos, como asma, rinosinusitis y enfermedades del oído medio. Los avances recientes sobre los conocimientos actuales de los mecanismos patológicos de la rinitis están proporcionando datos cruciales para el desarrollo de nuevos tratamientos, incluidas terapias inmunológicas novedosas. En este capítulo, se presenta una visión general de la epidemiología, diagnóstico, fisiopatología y tratamiento de la rinitis alérgica y no alérgica.

PALABRAS CLAVE

Anticolinérgicos
Antihistamínicos
Conjuntivitis alérgica
Corticoides nasales
Eosinófilos
Evitación de los alérgenos
Histamina
Inmunoterapia alérgica
Leucotrienos
Rinitis alérgica

- Un pequeño subgrupo de pacientes con rinitis pueden tener síntomas causados por mecanismos alérgicos estrictamente localizados, sin evidencia sistémica de IgE específica.
- Aunque la rinitis puede tratarse eficazmente con varios fármacos, tanto con receta como sin ella, la inmunoterapia alérgica sigue siendo el único tratamiento modificador de la enfermedad capaz de proporcionar una mejoría a largo plazo respecto a los síntomas nasales y una reducción de los casos incidentes de asma.

INTRODUCCIÓN

La rinitis crónica es una afección cada vez más frecuente. Actualmente se reconoce que tiene un impacto considerable sobre la salud humana. La disfunción nasal persistente puede tener efectos significativos sobre el funcionamiento físico y emocional, que provocan absentismo escolar y laboral, disminución de la productividad de los trabajadores y menor rendimiento escolar. Además, la inflamación nasal crónica puede agravar o causar el desarrollo de otros trastornos significativos, como asma, rinosinusitis y enfermedades del oído medio. Los avances recientes sobre los conocimientos actuales de los mecanismos patológicos de la rinitis están proporcionando datos cruciales para el desarrollo de nuevos tratamientos, incluidas terapias inmunológicas novedosas. En este capítulo, se presenta una visión general de la epidemiología, diagnóstico, fisiopatología y tratamiento de la rinitis y conjuntivitis alérgicas y no alérgicas.

PERSPECTIVA HISTÓRICA

John Bostock fue un médico inglés que sufría síntomas de «catarro estival» todos los meses de junio, desde la infancia. Los síntomas de esta enfermedad, recién descrita en aquel momento, consistían en congestión nasal, estornudos y astenia, que él atribuía al calor agotador del verano. En 1859, Charles Blackley, que también sufría esta afección recidivante, estaba convencido de que el polen estaba relacionado con estos síntomas nasales estivales y que una toxina era el culpable más probable. En su volumen de 1873, titulado *Experimental Researches on the Cause and Nature of Catarrhus Aestivus*, describió los resultados de la primera provocación intranasal con polen de *Lolium perenne* y observó la aparición inmediata de una rinorrea intensa seguida 30 minutos después de obstrucción nasal¹. Posteriormente, intentó realizar la primera inmunoterapia con polen aplicando de forma repetida granos de polen en su piel erosionada, sin eficacia. En 1911, Noon publicó el primer ensayo de inmunoterapia con un extracto de polen de gramíneas². Después de este estudio, las inyecciones de extractos de polen de gramíneas se aceptaron como un tratamiento importante de la rinitis estacional y, en 1954, Augustin presentó el primer ensayo controlado con placebo y doble ciego sobre la inyección de extracto de polen para demostrar su eficacia³.

EPIDEMIOLOGÍA

Incidencia y prevalencia

El incremento de la prevalencia de enfermedades alérgicas comenzó a recibir la atención de los epidemiólogos a finales de la década de 1980. El International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) se inició para determinar la prevalencia de las enfermedades alérgicas en 257.000 escolares de 6-7 años y en 463.801 niños de 13-14 años, utilizando cuestionarios validados y estandarizados⁴. Las tasas de prevalencia de rinitis recopiladas en todos los centros oscilaban del 0,8% al 14,9% (mediana, 6,9%) en el grupo de 6-7 años y del 1,4% al 39,7% (mediana, 13,6%) en el de 13-14 años⁴. La máxima prevalencia de rinitis se observó en algunas partes de Europa occidental, Norteamérica y Australia, mientras que la mínima se observó en partes de Europa oriental y Asia del sur y central. En análisis seleccionados, se ha determinado que las tasas de prevalencia han aumentado, con cifras de prevalencia de 12 meses del 1,8-24,2% en niños de 6-7 años (mediana, 8,5%) y de 1,0-45% (mediana 14,6%) en el grupo de 13-14⁵ años; estos hallazgos indican con fuerza que la prevalencia de la rinitis ha aumentado en un período relativamente corto de tiempo, sobre todo en países occidentalizados con un nivel de vida más alto. En un análisis de subgrupos de 2.810 niños alemanes seguidos desde los 9-11 años

Cuadro 8-1 Factores que influyen en el desarrollo de rinitis alérgica

AUMENTO DEL RIESGO	DISMINUCIÓN DEL RIESGO
<ul style="list-style-type: none"> • Sexo femenino • Contaminación por partículas en suspensión • Tabaquismo materno 	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor número de hermanos • Exposición al polen de gramíneas • Entorno agroganadero • Dieta mediterránea

a los 15-18 años⁶, la incidencia de rinitis alérgica aumentó desde una tasa inicial del 7% a un 14%. Estos datos longitudinales proporcionan evidencia convincente de que la incidencia de rinitis alérgica aumenta significativamente a medida que los niños crecen desde la infancia a la adolescencia. Varias exposiciones en la primera infancia pueden hacer que aumente el riesgo de desarrollar rinitis (cuadro 8-1).

Desde un punto de vista histórico, los datos disponibles sobre la epidemiología de la rinitis en adultos son mucho más limitados. Basándose en datos de 15.394 adultos de 20-44 años, del European Community Respiratory Health Survey I (ECRHS I), la prevalencia de la rinitis alérgica osciló del 4,6% en Oviedo (España) al 31,8% en Melbourne (Australia)⁷. En el estudio estadounidense National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) más reciente, realizado en 2.005-2.006, la prevalencia de 12 meses de rinitis en toda la cohorte fue del 23,5%, con un máximo del 31,3% en pacientes de 40-49 años⁸. En todo el grupo en conjunto, el 24% tenía rinitis estacional y el 10% presentaba rinitis perenne.

Calidad de vida e impacto económico

Varios estudios poblacionales amplios han mostrado que la rinitis crónica altera significativamente la calidad de vida relacionada con la salud. Los cuestionarios que se centran en la calidad de vida general (como el usado en el SF 36 Health Survey) han demostrado una disminución significativa del funcionamiento físico, la energía, la percepción general de la salud, el funcionamiento social, las emociones, la salud mental y el dolor en pacientes con rinitis alérgica perenne moderada a grave en comparación con el grupo control⁹. La pérdida de sueño puede desempeñar un papel clave a la hora de determinar la calidad de vida, pues puede causar fatiga diurna y un déficit de concentración en la escuela, lo que provoca una alteración del aprendizaje¹⁰.

Los cuestionarios de calidad de vida han demostrado que la rinitis crónica puede influir también en el estado de ánimo y la función cognitiva. Los estudios realizados durante y después de la estación alérgica muestran que las personas con rinitis alérgica estacional tienen reducciones significativas del aprendizaje verbal, de la velocidad psicomotora y de la toma de decisiones, de las pruebas de tiempo de reacción y en las escalas de afectos positivos, así como de la productividad laboral, en comparación con los valores descritos en personas no alérgicas del grupo control¹¹.

Enfermedades asociadas

Alrededor del 40% de los pacientes con rinitis crónica tienen asma, y el 80% de los pacientes con asma presentan síntomas nasales persistentes¹². La rinitis alérgica, en particular la enfermedad perenne, es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de asma¹³. La enfermedad nasal también es un factor de riesgo importante de empeoramiento del asma en pacientes que tienen rinitis y asma; la frecuencia tanto de visitas al servicio de urgencias como de hospitalizaciones es mayor en pacientes con rinitis moderada o grave que en pacientes con rinitis leve o sin rinitis¹⁴.

La rinosinusitis se diagnostica con frecuencia en pacientes con rinitis alérgica. Hasta el 30% de los pacientes con sinusitis aguda, el 67% con sinusitis crónica unilateral y el 80% con sinusitis crónica bilateral tienen rinitis alérgica¹⁵. Lo más probable es que la alergia nasal precipite la sinusitis aguda al inducir edema de los orificios de drenaje sinusales, lo que altera el drenaje sinusal, provoca un cambio a unas condiciones anaeróbicas en el interior de la cavidad sinusal, lo que culmina en una proliferación bacteriana. La relación entre alergia y enfermedad sinusal crónica es más compleja; en ella intervienen los anticuerpos IgE anti-estafilococos en algunos pacientes¹⁶.

Una proporción considerable de pacientes con rinitis alérgica tiene una otitis media serosa (OMS) simultánea¹⁷. Se ha demostrado que la exposición al polen provoca disfunción de la

trompa de Eustaquio, lo que induce una presión negativa en el espacio del oído medio, seguida por una trasudación de líquido¹⁸.

Los adultos y los niños con rinitis alérgica suelen tener un sueño de escasa calidad, con dificultad para dormirse, despertares nocturnos y falta de «sueño reparador»¹⁹. Se ha demostrado que la obstrucción nasal asociada con la rinitis alérgica es un factor de riesgo para varios problemas durante el sueño, incluidos microdespertares, hipopneas y apneas. La rinitis grave persistente en niños también puede causar respiración bucal crónica, sobre todo por la noche, que se ha relacionado con alteraciones de la anatomía palatina y maloclusión dental²⁰.

PATOGENIA Y ETIOLOGÍA

La sensibilización de la mucosa nasal a ciertos alérgenos transportados por el aire provoca múltiples interacciones entre las células presentadoras de antígenos (es decir, células dendríticas), linfocitos Th₂ CD4 y linfocitos B que dan lugar a la producción de anticuerpos IgE específicos de antígeno. Estas IgE se unen a continuación a los mastocitos y basófilos²¹. La exposición posterior al alérgeno provoca la unión cruzada de las moléculas IgE específicas sobre los mastocitos, con su consiguiente desgranulación, que causa la liberación de mediadores preformados (p. ej., histamina) y la síntesis de mediadores recién sintetizados (p. ej., leucotrieno C₄, prostaglandina D₂). Otras sustancias proinflamatorias también se sintetizan después de la exposición alérgica, como productos tóxicos de los eosinófilos (p. ej., proteína catiónica eosinofílica) y citocinas (p. ej., IL-4, -5 y -13). Se cree que las citocinas son sintetizadas tanto por linfocitos Th₂ como por mastocitos. Las citocinas aumentan la producción de moléculas de adhesión en el epitelio vascular y posiblemente en los leucocitos en fase de marginación, y dan lugar a la migración de estas células inflamatorias, incluidos los linfocitos, eosinófilos y basófilos, al foco de inflamación tisular. Varias citocinas también estimulan la quimiotaxis y la supervivencia de estas células inflamatorias reclutadas y dan lugar a una respuesta inmunitaria secundaria gracias a su capacidad de estimular la síntesis de IgE por los linfocitos B. El sistema nervioso también desempeña un papel importante al amplificar y perpetuar las reacciones alérgicas. Estos cambios inflamatorios disminuyen el umbral de la respuesta de la mucosa a varios estímulos específicos e inespecíficos, lo que aumenta la sensibilidad de los pacientes alérgicos a estímulos a los que están expuestos a diario (fig. 8-1).

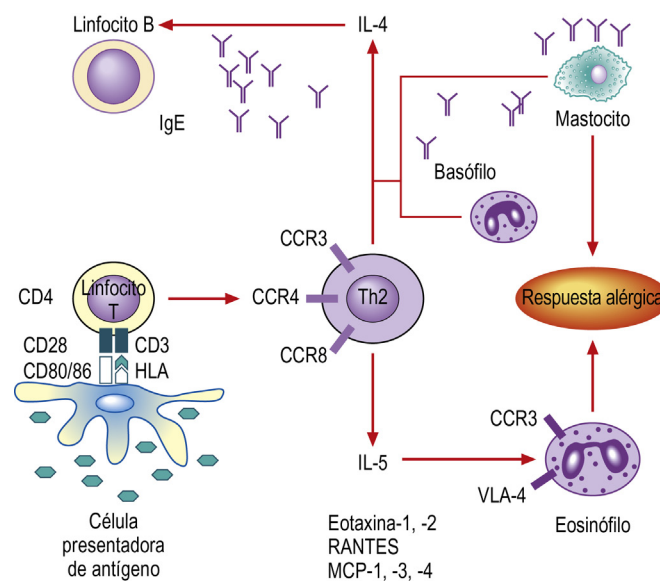


Figura 8-1 Generalidades de la fisiopatología de la rinitis alérgica. CCR, receptor de quimiocina (motivo C-C); HLA, antígeno leucocítico humano; IgE, inmunoglobulina E; IL, interleucina; MCP, proteína quimiotáctica de monocitos; RANTES, regulada por activación, expresada y secretada por linfocitos T normales; Th2, linfocito T cooperador tipo 2; VLA-4, antígeno muy tardío 4.

Características clínicas

Los signos y síntomas típicos de rinitis alérgica con o sin conjuntivitis consisten en alguna combinación de congestión, estornudos, rinorrea (anterior y/o posterior) y prurito nasal, los ojos, la mucosa oral o la cara, así como lagrimeo y eritema ocular. La congestión nasal suele alternar entre ambos lados de la nariz, en función del ciclo nasal fisiológico²². Además, durante el sueño, el lado declive de la nariz puede obstruirse preferentemente. La obstrucción nasal unilateral persistente sugiere la posibilidad de un defecto anatómico (p. ej., desviación del tabique nasal, concha bullosa del cornete medio), masa inflamatoria (p. ej., pólipo nasal) o tumor. Los estornudos pueden ser muy variables, pero en la enfermedad alérgica suelen caracterizarse por paroxismos explosivos de 5-10 estornudos o más. En la rinitis alérgica, la rinorrea tiene un color transparente o blanco en la mayoría de los casos, y la presencia de secreción purulenta sugiere con fuerza la posibilidad de una sinusitis crónica o de rinitis atrófica. Los signos y síntomas oculares, incluidos el eritema, prurito y lagrimeo, son una causa significativa de molestias en al menos la mitad de los pacientes con rinitis alérgica²³, cuya presencia modificará en gran medida el tratamiento escogido. Otros signos y síntomas, como la cefalea, la sensación de plenitud facial, la hiposmia/anosmia, la tos y la halitosis deberían tenerse en cuenta, porque la presencia de cualquiera de ellos influye tanto en el diagnóstico como en la selección del tratamiento. Cuando la anosmia es el síntoma principal y los síntomas nasales u oculares son mínimos o ausentes, se debería valorar la presencia de lesiones primarias del sistema nervioso central²⁴.

Una vez se ha determinado el espectro de síntomas, se debería buscar la presencia de patrones temporales y desencadenantes específicos. Los síntomas de rinitis alérgica suelen ser más intensos a primera hora de la mañana, debido a las variaciones circadianas de la inflamación²⁵. El agravamiento de los síntomas mientras se está en interiores y después de la exposición al polvo doméstico, a mascotas con pelo, mohos, o a cucarachas sugiere la presencia de alergia mediada por IgE a esos alérgenos específicos. Por el contrario, un empeoramiento evidente de los síntomas en ambientes exteriores indica la probabilidad de alergia a un alérgeno exterior como el polen o mohos. La aparición de los síntomas durante estaciones bien delimitadas, según se refleja en la historia clínica, suele apuntar al diagnóstico de rinitis alérgica debida a un alérgeno de exteriores. Los síntomas que se producen durante la primavera suelen deberse a la exposición al polen de árboles, en verano a gramíneas y a mohos de exteriores, y en otoño a plantas herbáceas y a mohos de exteriores; las fechas precisas de inicio y finalización de las estaciones polínicas específicas varían según la localización geográfica.

Hay muchos factores desencadenantes alérgicos que pueden actuar como irritantes en lugar de como alérgenos, incluidos compuestos orgánicos volátiles (p. ej., perfumes, pinturas, líquidos limpiadores)²⁶ y partículas en suspensión (p. ej., ciertos tipos de contaminación atmosférica, polvo de construcción). Estas sustancias pueden ser importantes a la hora de provocar síntomas nasales en pacientes con rinitis tanto alérgica como no alérgica (v. más adelante). Los cambios de los factores climáticos, como la temperatura, la humedad y la presión barométrica, son más importantes en pacientes con rinitis no alérgica²⁷.

Evaluación del paciente, diagnóstico y diagnóstico diferencial

Exploración física

La exploración física rutinaria proporciona una información importante sobre la causa y la gravedad de la rinitis, así como sobre las posibles enfermedades concurrentes, como la conjuntivitis, la otitis media y el asma. Además, en los niños pequeños, la exploración puede sugerir la presencia de maloclusión dental y/o deformidades faciales (p. ej., retrognatía, paladar ojival) que pueden deberse a una obstrucción nasal crónica grave²⁸.

La nariz debe explorarse en primer lugar en busca de signos externos de fracturas óseas previas (que se manifiestan por deformidades del puente nasal), asimetría de las narinas y, en los niños, un pliegue transversal sobre la porción inferior de la nariz causado al empujar de forma repetida la nariz hacia arriba en respuesta al prurito nasal o la rinorrea. El interior de cada narina debería explorarse cuidadosamente utilizando un otoscopio portátil o un rinoscopio y una luz frontal. En pacientes con tumefacción intensa de la mucosa de los cornetes inferior o medio, la exploración también debería realizarse después de la instilación de un descongestivo tópico como oximetazolina. La vía respiratoria nasal debería explorarse sistemáticamente, para buscar y

determinar el grado de tumefacción y el color de la mucosa, la presencia, color y consistencia de las secreciones, las alteraciones de las estructuras internas (p. ej., desviación o perforación septal) y la presencia de cualquier lesión de tipo masa anormal (p. ej., pólipo nasal) o cuerpo extraño. En la mayoría de los casos, la mucosa de los pacientes con rinitis alérgica sintomática tiene un color pálido, mientras que los pacientes con rinitis idiopática suelen tener unas mucosas de color rosado o eritematoso. Sin embargo, el aspecto de la vía respiratoria nasal es muy variable, y estas características no son fiables para establecer el diagnóstico. En pacientes con rinitis alérgica, la rinorrea tiene un color transparente o blanco; la presencia de secreciones con alteraciones del color sugiere una rinosinusitis crónica. La presencia de costras, en particular con sangre seca, debería alertar al médico de la posibilidad de una rinitis atrófica. Una desviación anterior del tabique nasal puede ser fácilmente visible, mientras que las anomalías más posteriores puede que sólo se detecten mediante rinoscopia flexible o con tomografía computarizada (TC). Los pólipos nasales se originan en la mayoría de los casos en la porción superior de la vía respiratoria y no es difícil distinguirlos de los cornetes debido a su aspecto grisáceo brillante similar a una uva.

La exploración de los ojos muestra inyección conjuntival en alrededor de la mitad de los pacientes con rinitis alérgica, lo que puede asociarse a eritema y edema de los párpados superior e inferior debido al rascado frecuente. La cianosis de los tejidos infraorbitarios («ojeras alérgicas») se atribuye a ectasia venosa; puede observarse en cualquier trastorno nasal o sinusal crónico y no es patognomónica de la alergia²⁹.

Rinoscopia con fibroendoscopio

La visualización de la vía respiratoria nasal con un rinoscopio puede ser un complemento muy útil de la exploración rutinaria³⁰. Los otorrinolaringólogos, así como algunos alergólogos y médicos de atención primaria, utilizan con frecuencia rinoscopios flexibles, que proporcionan una visualización más detallada de las estructuras de las regiones posteriores y superiores de la nariz. Estas regiones que normalmente no se observan son la porción posterior del tabique nasal, los cornetes nasales superiores, el meato medio, las vegetaciones adenoideas y los orificios de las trompas de Eustaquio. Por tanto, en pacientes con rinitis que tengan una obstrucción nasal unilateral o refractaria al tratamiento y que no presenten ninguna causa anatómica evidente en la exploración rutinaria, se debería plantear la exploración con rinofibroscopia flexible. Los rinoscopios rígidos los usan casi exclusivamente los otorrinolaringólogos para visualizar los complejos ostiomeatales de los senos paranasales, así como para realizar cirugía nasal o sinusal.

Pruebas de laboratorio

Análisis de inmunoglobulina E específica

Las determinaciones de IgE específica de alérgeno son necesarias para distinguir la rinitis alérgica de la rinitis no alérgica. Se considera que las pruebas cutáneas de alergia en las que se utiliza el método de punción cutánea proporcionan la mejor combinación de sensibilidad y especificidad, aunque las pruebas *in vitro* han demostrado un rendimiento comparable para algunos alérgenos³¹ (puede consultarse una descripción completa de las pruebas cutáneas e *in vitro* en el cap. 5). Aunque la IgE se distribuye más frecuentemente de forma sistémica y puede identificarse mediante pruebas cutáneas de alergia o análisis de sangre, en un subgrupo de pacientes con rinitis alérgica, la IgE específica puede identificarse sólo en la nariz. Este hallazgo, denominado *rinitis alérgica local*, o entopia, se ha sospechado durante varias décadas, pero no ha sido hasta hace poco cuando se ha investigado de forma rigurosa³². Se requiere una provocación alérgica nasal para la confirmación clínica de este diagnóstico, lo que se realiza sobre todo en contextos de investigación. En el futuro próximo, este procedimiento formará parte de la evaluación clínicamente afectada de los pacientes con sospecha de rinitis alérgica local.

Eosinófilos sanguíneos e inmunoglobulina E sérica total

Los estudios poblacionales a gran escala muestran un aumento de las concentraciones medias de IgE sérica total y de los eosinófilos sanguíneos circulantes en la rinitis alérgica. Aunque varios análisis recientes han demostrado la utilidad de emplear una combinación de valores umbral de IgE total y de eosinófilos sanguíneos³³, suele existir un solapamiento considerable con los valores de las personas asintomáticas, lo que limita la utilidad diagnóstica de estos marcadores.

Pruebas de imagen radiográficas

La prueba más precisa para evaluar la posible inflamación de los senos paranasales es la tomografía computarizada³⁴. A menudo, se puede observar un engrosamiento mucoperióstico leve en pacientes con rinitis alérgica no complicada y con rinitis no alérgica³⁵. Los estudios radiográficos deberían plantearse en pacientes con síntomas que no sean típicos de rinitis y que no respondan al tratamiento médico, como rinorrea purulenta crónica, alteraciones del olfato o cefaleas.

Aunque las radiografías simples de los senos paranasales y la ecografía de los senos maxilares han demostrado predecir con precisión la sinusitis maxilar aguda, ningún método es útil para la enfermedad crónica³⁶.

Otras pruebas

Los análisis histológicos de las secreciones nasales expulsadas o de los raspados tomados de los cornetes inferiores se han usado en el pasado, pero ya no se emplean rutinariamente en la práctica clínica. De forma similar, las pruebas de permeabilidad nasal, como la rinomanometría o el flujo espiratorio máximo nasal, no se usan con frecuencia en la práctica clínica y se restringen sobre todo a los estudios de investigación.

Diagnóstico diferencial de la rinitis alérgica

El cuadro 8-2 presenta la clasificación de la rinitis crónica.

Rinitis relacionada con el trabajo

La rinitis relacionada con el puesto de trabajo se caracteriza por síntomas nasales intermitentes o persistentes atribuibles a exposiciones que se producen en un entorno laboral concreto⁴¹. La rinitis relacionada con el trabajo puede deberse a hipersensibilidad alérgica, incluida la presencia de IgE, o puede ser de etiología no alérgica. Las profesiones que conllevan un alto riesgo de desarrollar rinitis relacionada con el trabajo son los trabajadores de laboratorio, los peleteros y los panaderos (tabla 8-1). El diagnóstico de rinitis relacionada con el trabajo se basa en gran medida en los antecedentes de empeoramiento sintomático a lo largo de la semana laboral, con mejoría durante el fin de semana y las vacaciones, cuando el supuesto desencadenante está ausente. En ocasiones, los síntomas pueden persistir durante períodos distanciados del trabajo, a medida que la inflamación de las mucosas se afianza. En las situaciones en las que la exposición en el puesto de trabajo se debe a una proteína, las pruebas cutáneas o sanguíneas para una IgE específica pueden ser muy útiles (v. un comentario detallado en el cap. 14).

Rinosinusitis crónica con y sin pólipos nasales

La rinosinusitis crónica (RSC) es una enfermedad inflamatoria de los senos paranasales que está presente durante 12 semanas o más³⁷. Los cuatro síntomas cardinales de la RSC son una rinorrea purulenta, obstrucción nasal, molestias faciales e hiposmia. Deben estar presentes dos de estos síntomas, junto con signos en la TC o endoscópicos de inflamación de la mucosa sinusal para

Cuadro 8-2 Diagnóstico diferencial de la rinitis alérgica

ALERGIA	NO ALÉRGICA
<ul style="list-style-type: none"> • Sistémica • Local (entopía) 	<ul style="list-style-type: none"> • Idiopática (vasomotora) • No alérgica con eosinofilia • Atrófica <ul style="list-style-type: none"> • Primaria • Secundaria • Relacionada con medicación • Vasoconstrictores tópicos (rinitis medicamentosa) <ul style="list-style-type: none"> • Medicaciones orales • Inducida por el ejercicio • Inducida por aire frío • Gustativa • Hormonal • Del envejecimiento • Enfermedades sistémicas
<p>RELACIONADA CON EL TRABAJO</p> <ul style="list-style-type: none"> • Por irritantes • Por corrosivos • Inmunológica 	
<p>INFECCIOSA (RINOSINUSITIS)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alérgica • No alérgica 	

TABLA 8-1 Profesiones con una mayor prevalencia de rinitis relacionada con el trabajo

Categoría	Profesión	Desencadenante probable
Irritante	Instalador de paneles de yeso Maquillador	Polvo de yeso Polvos cosméticos, perfume
Corrosivo	Empleado de limpieza Técnico químico	Amoniaco Ácido clorhídrico
Inmunológico Inmunoglobulina E	Panadero Peletero Ganadero Veterinario Trabajador del procesado de alimentos Farmacéutico	Harina de cereales Caspa animal Caspa animal Caspa animal Alimentos Polvos de fármacos
Sustancias de bajo peso molecular	Constructor de embarcaciones	Anhídridos

establecer este diagnóstico. Hasta un tercio de los pacientes con RSC presentan pólipos nasales, que probablemente causen anosmia³⁸.

Rinitis no alérgica

Rinitis no alérgica idiopática (rinitis vasomotora). La rinitis no alérgica idiopática, también denominada rinitis vasomotora, se manifiesta por síntomas crónicos o intermitentes de congestión nasal y/o rinorrea acuosa que empeora de forma aguda en respuesta a factores desencadenantes inespecíficos, como el aire frío, el ejercicio, olores penetrantes, humo, alcohol y estados fisiológicos específicos, como la excitación sexual y alteraciones emocionales³⁹. Un desencadenante que merece una atención especial es el acto de comer, que en la mayoría de las ocasiones provoca una rinorrea acuosa aislada, lo que se ha denominado rinitis gustativa. Los pacientes con rinitis idiopática tienen respuestas negativas a las pruebas cutáneas o sanguíneas para IgE específica, incluso a alérgenos alimentarios potenciales, aunque algunos pacientes pueden presentar un pequeño número de reacciones positivas que no se correlacionan con el patrón clínico de síntomas y se consideran clínicamente irrelevantes.

Rinitis no alérgica con eosinofilia. Los estudios sobre la histopatología nasal muestran que un tercio de los pacientes con rinitis no alérgica tienen un mayor porcentaje de eosinófilos, afección que previamente se denominaba «rinitis no alérgica con eosinofilia» o «rinitis no alérgica eosinofílica»⁴⁰. La congestión nasal y la rinorrea son los síntomas referidos con más frecuencia, y estos pacientes desarrollan pólipos nasales más a menudo que otros grupos de pacientes con rinitis. Se ha especulado que, al menos en algunos casos, la rinitis no alérgica con eosinofilia puede ser una rinitis alérgica local con IgE local frente a un alérgeno desconocido. Dado que los análisis citológicos del moco o del epitelio nasal no se realizan de forma rutinaria en la práctica clínica, los médicos no suelen identificar este subtipo de rinitis no alérgica.

Rinitis atrófica. La rinitis atrófica es una afección crónica que se caracteriza por síntomas de costras nasales, rinorrea purulenta, obstrucción nasal y halitosis⁴². La rinitis atrófica primaria es más prevalente en áreas con estaciones cálidas prolongadas, como el sur de Asia y Oriente Medio. Es más frecuente en mujeres. Aunque la rinitis atrófica primaria no tiene una causa específica conocida, muchos pacientes presentan una infección bacteriana crónica de la nariz y los senos paranasales por un microorganismo (de los muchos posibles, el más frecuente es *Klebsiella ozaenae*). La rinitis atrófica primaria presenta síntomas similares a los del cuadro primario y es la forma más frecuente de esta enfermedad en el mundo desarrollado. Es más probable observarla en pacientes mayores en quienes se han realizado cirugías nasales múltiples o agresivas⁴², que han tenido traumatismos nasales o que han recibido irradiación nasal; en el caso de la cirugía nasal, se ha denominado «síndrome de la nariz vacía».

Rinitis asociada con fármacos. El uso repetitivo de aerosoles nasales descongestivos α -adrenérgicos (p. ej., oximetazolina, fenilefrina) durante más de unos cuantos días provoca congestión nasal de rebote⁴³. Lo más probable es que esto se debe a una disminución del número de receptores α -agonistas. El uso prolongado de estos agentes puede hacer que los pacientes desarrollen una rinitis crónica denominada rinitis medicamentosa. Este trastorno se manifiesta

TABLA 8-2 Fármacos asociados con síntomas nasales crónicos

Categoría	Ejemplo(s)
Antihipertensivos	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina Bloqueantes β-adrenérgicos Amilorida Prazosina Hidralazina
Psicotrópicos	Risperidona Clorpromazina Amitriptilina
Inhibidores de la 5-fosfodiesterasa	Sildenafil Tadalafilo Vardenafilo
Antiinflamatorios no esteroideos	Ibuprofeno
Otros	Gabapentina

en la mayoría de los casos con congestión nasal intensa sin otros síntomas significativos. El consumo de cocaína también se ha implicado como etiología de la rinitis medicamentosa, pero suele provocar muchas más costras, hemorragia y, al final, perforación septal, que los fármacos descongestivos tópicos. La exploración física en pacientes con rinitis medicamentosa suele mostrar unas mucosas nasales eritematosas con una rinorrea mínima⁴³.

Se ha demostrado que varios fármacos sistémicos se asocian con un aumento de los síntomas nasales, en particular congestión nasal y rinorrea⁴⁴. Entre las clases generales de fármacos que se han implicado como causa de síntomas de rinitis hay que citar los antihipertensivos, fármacos para la disfunción eréctil, fármacos psiquiátricos y la mayoría de los antiinflamatorios no esteroideos (tabla 8-2).

Rinitis hormonal. Alrededor del 20-30% de las mujeres embarazadas desarrollarán una rinitis gestacional, que se define como la presencia de síntomas nasales de nueva aparición (por lo general congestión y/o rinorrea) en ausencia de otra causa conocida, con una duración ≥6 semanas y que se resuelven en las 2 semanas posteriores al parto⁴⁵. La rinitis no controlada durante el embarazo puede ser una causa de estornudos intensos y se ha asociado con un aumento del riesgo de hipertensión gestacional, preeclampsia y crecimiento intrauterino retardado⁴⁶. Aunque se dispone de abundantes datos que relacionan el embarazo con los síntomas nasales, se sabe mucho menos sobre la relación entre el ciclo menstrual o el uso de hormonas ováricas exógenas (anticonceptivos orales, tratamiento hormonal sustitutivo) y la rinitis.

La relación entre la rinitis y el hipotiroidismo y otras anomalías hormonales no se ha confirmado por investigaciones.

Rinitis relacionada con enfermedad sistémica. Varias enfermedades sistémicas pueden asociarse en ocasiones con síntomas de rinitis. Entre ellas, hay que citar las enfermedades granulomatosas (p. ej., granulomatosis con poliangitis, sarcoidosis, granuloma de la línea media), fibrosis quística, síndromes de discinesia ciliar e inmunodeficiencia. En la mayoría de estas enfermedades, están afectadas tanto la nariz como las cavidades sinusales. En estos trastornos, los pacientes suelen presentar una afectación multisistémica, en particular de los pulmones y síntomas constitucionales asociados, como fatiga y anorexia.

Anomalías estructurales nasales y faríngeas

Varias anomalías anatómicas de la nariz y la faringe pueden causar un bloqueo nasal crónico parcial o completo, sin otros síntomas significativos (cuadro 8-3). Se ha demostrado que alrededor del 66% de la población general presenta una concha bullosa (aireación de los huesos del cornete medio con expansión de los cornetes) en grados variables; sin embargo, en un pequeño número de personas afectadas dicha expansión es tan marcada que provoca una obstrucción nasal uni o bilateral⁴⁷. La desviación del tabique nasal se observa en casi el 20% de las personas, pero solo un pequeño porcentaje de este grupo presentará síntomas significativos⁴⁷. La hipertrofia adenoidea puede causar cierto grado de obstrucción nasal en alrededor del 50% de los niños; la mayoría de estos casos se resuelven espontáneamente sin necesidad de intervención quirúrgica⁴⁸. Los niños

Cuadro 8.3 Anomalías anatómicas causantes de obstrucción nasal

- Concha bullosa
- Desviación del tabique nasal
- Hipertrófia adenoidea
- Pólipos nasales
- Cáncer nasal
- Cuerpo extraño nasal

que presentan una obstrucción nasal unilateral crónica deberían evaluarse por la posibilidad de que tengan un cuerpo extraño nasal. Los ejemplos más habituales son cacahuetes, cuentas y botones. Los cánceres nasales son excepcionales, con una prevalencia del 0,001%⁴⁹. El cáncer nasal debería sospecharse en personas mayores con obstrucción nasal unilateral y hemorragia de inicio gradual.

Diagnóstico diferencial de la conjuntivitis alérgica

Otras formas de conjuntivitis asociadas a alergia

Hay tres formas de conjuntivitis asociadas a alergia que en ocasiones son difíciles de diferenciar del cuadro típico. La queratoconjuntivitis vernal suele ser un trastorno conjuntival más grave que afecta sobre todo a varones jóvenes que viven en climas cálidos⁵⁰. Los síntomas consisten en prurito ocular, rinorrea y aspecto en empedrado de la conjuntiva; su gravedad está sujeta a variación estacional. La conjuntivitis papilar gigante es una reacción de hipersensibilidad a los dispositivos médicos aplicados sobre el ojo o en su interior, como lentes de contacto e implantes oculares. Los síntomas más frecuentes consisten en prurito y sensación arenosa⁵¹. La queratoconjuntivitis atópica puede afectar a la conjuntiva, la córnea y el párpado. Se diagnostica sobre todo en adultos de mediana edad (30-50 años) con dermatitis atópica⁵². Los pacientes suelen referir prurito ocular intenso con un engrosamiento y liquenificación asociados de los párpados.

Conjuntivitis infecciosa

Las infecciones virales pueden ser uni o bilaterales, aunque la conjuntivitis bacteriana suele afectar a un ojo⁵³. La mayoría de los tipos de conjuntivitis bacterianas y virales son autolimitadas y no se asocian a un prurito significativo. En la mayoría de los casos, las infecciones bacterianas se asocian a un exudado purulento, mientras que la conjuntivitis viral se caracteriza por un exudado acuoso transparente y, en ocasiones, puede ser difícil de distinguir de la conjuntivitis alérgica aguda.

Síndrome de ojo seco

El síndrome de ojo seco, o xeroftalmía, puede presentarse como un hallazgo aislado o formar parte de una enfermedad sistémica, como el síndrome de Sjögren o la sarcoidosis⁵⁴. Los ojos secos producen una cantidad mínima de lágrimas, lo que provoca una sensación arenosa y molestias. Los fármacos, sobre todo los que tienen efectos secundarios anticolinérgicos, son una causa frecuente de síndrome de ojo seco, y los pacientes deberían probar a interrumpirlos antes de efectuar una evaluación más exhaustiva. La prueba de Schirmer es un método cómodo y barato para documentar el ojo seco.

Blefaritis

La blefaritis anterior se produce en el borde anterior del párpado, donde se insertan las pestañas, mientras que la blefaritis posterior afecta al borde posterior del párpado que contacta con el globo ocular⁵⁵. Las personas con blefaritis presentan una sensación arenosa o urente en los ojos, un lagrimeo excesivo, prurito y tumefacción de los párpados, o bien la formación de costras en estos. La inflamación palpebral intensa y un menor grado de afectación ocular ayudan a distinguir la blefaritis de la conjuntivitis alérgica.

Conjuntivitis tóxica

La conjuntivitis tóxica es una reacción irritante a los fármacos oculares, que suele producirse tras períodos prolongados de uso⁵⁶. Los agentes implicados con más frecuencia son los conser-

vantes de los fármacos oculares, las soluciones de lentes de contacto y las lágrimas artificiales. Los hallazgos son inespecíficos y consisten en eritema conjuntival, exudado mucoso y prurito. En ocasiones, los párpados pueden aparecer edematosos, engrosados y escoriados, lo que es infrecuente en la conjuntivitis alérgica.

Rosácea ocular

La rosácea ocular suele presentarse con quemazón, prurito, sensación de cuerpo extraño, sequedad, lagrimeo o fotofobia y, en ocasiones, puede producirse en ausencia de rosácea en otras zonas de la cara⁵⁷. El eritema conjuntival, la blefaritis y las telangiectasias del margen palpebral son otros hallazgos físicos.

Queratitis

La queratitis, o inflamación de la córnea, se produce en la mayoría de los casos en respuesta a las lentes de contacto, pero también puede asociarse a infecciones por *Herpes simplex*⁵⁸. Esta afección suele presentarse con hallazgos unilaterales, que consisten a menudo en eritema y dolor intensos. Se puede asociar a pérdida de la visión. La presencia de infiltrados corneales diferencia esta afección de la conjuntivitis alérgica.

Glaucoma de ángulo cerrado

El glaucoma de ángulo cerrado puede presentarse con inyección del ojo afectado, pero en la mayoría de los casos se asocia a dolor unilateral intenso y pérdida de visión por edema corneal⁵⁹.

TRATAMIENTO

Evitación de los alérgenos

Se han recomendado múltiples medidas para la evitación de los alérgenos. En la mayoría de los casos, se dirigen a los ácaros del polvo doméstico, la caspa animal y los mohos. Cuando se obtiene un resultado positivo en una prueba de alergia cutánea o in vitro, se deben recomendar todas las medidas de control ambiental.

Los ácaros del polvo doméstico (*Dermatophagoides farinae* y *pteronyssinus*) están presentes en la mayoría de los lugares con una humedad relativa en interiores por encima del 45%. Las mayores concentraciones de estos arácnidos microscópicos se encuentran en las alfombras, almohadas, colchones (incluidos los de espuma) y muebles tapizados. Dado que las proteínas alergénicas de los ácaros son bastante grandes y pesadas, es improbable que permanezcan en suspensión en el aire durante períodos significativos de tiempo. En estudios recientes, se ha demostrado que ciertas medidas sencillas, como el uso de fundas de almohadas, no son eficaces para reducir los síntomas en pacientes con rinitis alérgica⁶⁰. Sin embargo, la combinación simultánea de múltiples intervenciones, como el uso de fundas de almohadas y colchones, los aerosoles y polvos acaricidas para las alfombras y el lavado frecuente de las sábanas en agua caliente, es beneficiosa para reducir los síntomas de rinitis debidos a ácaros del polvo⁶¹. Nunca se ha demostrado que los filtros de aire para partículas de alta eficacia (HEPA) sean útiles en la rinitis inducida por ácaros del polvo.

Casi el 50% de los hogares estadounidenses tienen al menos un gato, y el 25% de los pacientes con rinitis alérgica son alérgicos a estos animales. En un estudio sobre las medidas de evitación de los alérgenos de gato, se demostró que la combinación de eliminar las alfombras, el lavado frecuente de las sábanas y el lavado del gato permitía una reducción significativa de los principales alérgenos de este animal, con una disminución simultánea de los síntomas de rinitis⁶². Sin embargo, los filtros HEPA usados como medida aislada no han demostrado ser eficaces⁶³. De forma global, el método más práctico y eficaz para la reducción de los alérgenos de gato en interiores es retirar el gato de dicho ambiente. Sin embargo, puede que incluso esta medida no tenga una eficacia inmediata, porque pueden quedar cantidades residuales de alérgenos en concentraciones relativamente altas en las alfombras y las tapicerías durante varios meses o más⁶³. Por tanto, después de retirar al gato, se deberían eliminar todas las alfombras y limpiar todos los muebles tapizados.

El crecimiento de mohos de interior suele deberse a la entrada de agua en el hogar. Mediante el muestreo del aire pueden identificarse con precisión las especies relevantes y el número de esporas en los edificios dañados por el agua. Cuando el crecimiento de mohos afecta a grandes

áreas del entorno interior, la eliminación de las áreas dañadas y las medidas correctivas para evitar la fuga de agua en el futuro suelen ser beneficiosas para reducir los síntomas de rinitis en personas alérgicas a los mohos.

La exposición a alérgenos de exteriores, como pólenes de gramíneas, de árboles y de herbáceas, y esporas de mohos de exterior, es muy difícil de controlar. La evitación de la actividad en exteriores durante las horas de máximos niveles polínicos (por lo general entre las 11:00 y las 15:00 horas) puede ser útil en algunos pacientes. Sin embargo, los mejores métodos para tratar la alergia a estos desencadenantes ubicuos son la farmacoterapia y/o la inmunoterapia.

Farmacoterapia

Antihistamínicos

Los antihistamínicos H_1 bloquean la histamina en el receptor H_1 y suelen utilizarse en el tratamiento de la rinitis y conjuntivitis alérgica. Se ha demostrado que los antihistamínicos H_1 orales reducen los síntomas y signos mediados por la histamina, como estornudos, prurito, rinorrea y síntomas oculares, pero no son eficaces para aliviar la congestión nasal⁶⁴. Se absorben con rapidez tras su administración oral y suelen comenzar a producir alivio en 1-2 horas. También se ha demostrado que los antihistamínicos H_1 orales son seguros y eficaces en los niños, y muchos están disponibles en forma líquida⁶⁵. Los efectos secundarios de los antihistamínicos de primera generación (p. ej., difenhidramina) pueden ser molestos y consisten en sedación y efectos anticolinérgicos, como estreñimiento, sequedad de la boca y ocular, así como obstrucción urinaria. Para los antihistamínicos más novedosos se ha descrito una incidencia baja de sedación, así como unos efectos anticolinérgicos mínimos o nulos. Los antihistamínicos H_1 también están disponibles para su administración intranasal. El hidrocloreuro de azelastina y el hidrocloreuro de olopatadina tienen un inicio de acción más rápido que los antihistamínicos orales, por lo general en 15-30 minutos y producen una reducción significativa de la congestión nasal, así como del prurito, los estornudos y la rinorrea. Estos fármacos pueden causar una alteración del gusto y, en ocasiones, somnolencia^{66,67}.

Descongestivos

Los descongestivos reducen la congestión nasal, pero no tienen otros efectos significativos sobre los síntomas de rinitis. Los descongestivos tanto tópicos como sistémicos actúan por estimulación α -adrenérgica, que produce constricción vascular y una reducción de la irrigación sanguínea nasal a los sinusoides. Los descongestivos tópicos pueden ser derivados de las catecolaminas (p. ej., fenilefrina) o de la imidazolina (p. ej., xilometazolina u oximetazolina) y tienen un inicio de acción más rápido y un efecto más potente que los descongestivos sistémicos. Los descongestivos tópicos no tienen efectos secundarios sistémicos, aunque se han descrito algunos casos excepcionales de crisis comiciales infantiles. Cuando estos agentes se usan más de 5 días, algunos pacientes pueden desarrollar congestión nasal de rebote. Por tanto, los descongestivos tópicos deberían utilizarse sobre todo para reducir la congestión nasal en pacientes con rinitis aguda grave para facilitar la penetración de los corticoides intranasales.

Los descongestivos orales no provocan congestión nasal de rebote, pero no son tan eficaces como las formulaciones tópicas. Los agentes que combinan un descongestivo oral (por lo general, seudofedrina) con un antihistamínico suelen utilizarse para el tratamiento de la rinitis aguda y crónica debida a varias causas. Los efectos secundarios más frecuentes de los descongestivos orales son el insomnio y la irritabilidad, que pueden aparecer hasta en el 25% de los pacientes que toman estos fármacos. Se puede producir un agravamiento de la hipertensión y arritmias cardíacas con las dosis normales. En caso de sobredosis, se puede producir una insuficiencia renal, psicosis, ictus y crisis comiciales. Por tanto, deberían evitarse en gran medida en pacientes con hipertensión, cardiopatía, trastornos comiciales, hipertiroidismo e hipertrofia prostática, así como en quienes tomen inhibidores de la monoaminoxidasa.

Corticoides intranasales

Los corticoides intranasales son los fármacos más potentes disponibles para el tratamiento de la rinitis alérgica y se ha demostrado que reducen significativamente todos los síntomas nasales de rinitis alérgica. En estudios comparativos sobre la rinitis alérgica, se ha demostrado que los corticoides intranasales (CIN) tienen una eficacia mayor que los antihistamínicos H_1 ⁶⁸ y

que los antagonistas del receptor de leucotrieno⁶⁹. Un beneficio inesperado del uso de CIN en pacientes con rinitis alérgica es una reducción significativa de los síntomas alérgicos oculares concomitantes⁷⁰ (v. «Fármacos para los síntomas oculares», más adelante). Los CIN comienzan a tener efectos a las 7-8 horas de su administración, aunque en algunas publicaciones se ha descrito que tienen efecto en un plazo de 2 horas⁷¹. Aunque suele recomendarse un uso continuo, en algunos estudios se ha demostrado que el uso a demanda del propionato de fluticasona intranasal es superior al placebo⁷². Los principales efectos secundarios de los CIN son la irritación nasal (5-10% de los pacientes) y la epistaxis (4-8%). En pacientes con rinitis perenne tratados con propionato de fluticasona o furoato de mometasona de forma continua durante 1 año, las muestras de biopsia de la mucosa nasal mostraron una ausencia de signos de atrofia y normalización del epitelio⁷³. En pocas ocasiones, se han descrito perforaciones septales y sobrecrecimiento de *Candida*. Respecto a los posibles efectos sistémicos, los CIN se han sometido a estudios rigurosos en los que no se ha demostrado que afecten a parámetros como el crecimiento infantil⁷⁴. A pesar de estos hallazgos tranquilizadores, se recomienda que los pacientes pediátricos que reciben CIN se reevalúen cada 6 meses utilizando un estadiómetro para monitorizar el crecimiento.

Se ha demostrado que los CIN también son eficaces para el tratamiento de la rinitis no alérgica. Entre las preparaciones disponibles, el propionato de fluticasona y el furoato de fluticasona están autorizados por la FDA para el tratamiento de la rinitis no alérgica además de para la rinitis alérgica.

Corticoides sistémicos

El papel de los corticoides sistémicos en el tratamiento de la rinitis es limitado, debido a sus efectos secundarios y a la morbilidad escasa de la enfermedad. Suelen reservarse para pacientes con cualquier tipo de rinitis que presenten inicialmente obstrucción nasal grave. Un ciclo corto de prednisona oral (30 mg/día durante 3-5 días) suele disminuir de forma significativa el edema nasal y permitir una mayor penetración de los CIN.

Las inyecciones intramusculares de corticoides han sido un tratamiento popular, que se remonta a hace muchos años. Sin embargo, los datos sobre su eficacia son limitados. El uso de inyecciones intramusculares de corticoides de liberación prolongada debería evitarse para el tratamiento de la rinitis estacional, debido al riesgo de efectos secundarios infrecuentes, pero potencialmente catastróficos, en particular la necrosis aséptica de la cabeza del fémur. Además, dado que la rinitis estacional suele ser una enfermedad que dura toda la vida, los pacientes que solicitan y reciben este tratamiento varias veces al año durante muchos años tienen un riesgo mayor de efectos a largo plazo de los corticoides sistémicos, como cataratas y osteoporosis.

Inhibidores de los leucotrienos

El montelukast tiene una eficacia comparable a la de los antihistamínicos orales para el alivio de los síntomas oculares y nasales de rinitis alérgica, como la congestión, rinorrea y estornudos⁷⁵. Dado que el montelukast está autorizado para el tratamiento del asma, puede ser una terapia de primera línea eficaz en pacientes con rinitis alérgica y asma.

Cromoglicato sódico

Se dispone de una solución sin receta de cromoglicato sódico intranasal al 4%, que ha demostrado tener eficacia clínica en el tratamiento de la rinitis alérgica. Al igual que los antihistamínicos, es más útil para los estornudos, prurito y rinorrea, y menos eficaz para el alivio de la congestión nasal. El tratamiento es más eficaz cuando se comienza a administrar antes del inicio de los síntomas. La frecuencia de administración recomendada es de 4 veces al día, lo que conlleva problemas de cumplimiento, pero el fármaco es muy seguro, sobre todo en niños y embarazadas.

Anticolinérgicos

Los fármacos anticolinérgicos son útiles en el tratamiento de los pacientes cuyo síntoma principal es la rinorrea. El bromuro de ipratropio tiene pocos o ningún efecto sistémico cuando se administra por vía intranasal y se ha demostrado que es eficaz para controlar la rinorrea nasal acuosa en la rinitis alérgica perenne⁷⁶. Sin embargo, es ineficaz para el prurito o la congestión nasal.

El ipratropio puede utilizarse junto con fármacos de otras clases, como los antihistamínicos o los CIN, para el tratamiento de la rinorrea en pacientes con rinitis alérgica.

El bromuro de ipratropio también es útil para el tratamiento de la rinorrea acuosa que se produce en pacientes con rinitis perenne no alérgica⁷⁷. Además, se ha observado que el bromuro de ipratropio reduce con eficacia la rinorrea asociada a la rinitis gustativa y la rinorrea inducida por la exposición al aire frío y seco⁷⁸.

Fármacos para los síntomas oculares

Los antihistamínicos H₁ orales y los antagonistas del receptor de leucotrieno han demostrado ser eficaces para reducir el eritema ocular, el lagrimeo y el prurito. Los antihistamínicos oculares tópicos suelen prescribirse como agentes adyuvantes para pacientes con rinoconjuntivitis y como medicación principal para pacientes con conjuntivitis alérgica⁷⁹. Como sería de esperar con el tratamiento tópico, estos fármacos empiezan a hacer efecto en unos minutos y su acción dura 12-24 horas. Los diversos agentes están disponibles como productos con y sin receta.

Los CIN también han demostrado tener efectos significativos a la hora de reducir los síntomas alérgicos oculares. En un metaanálisis en el que se compararon los antihistamínicos H₁ y los CIN respecto al control de los síntomas oculares, no se observaron diferencias en cuanto a la eficacia de estas dos clases⁸⁰. Se ha propuesto que el mecanismo de este efecto favorable de los CIN es la disminución de la inflamación intranasal que, a su vez, inhibe el reflejo ocular nasal iniciado por el contacto alérgico con la mucosa nasal.

Combinaciones de fármacos

A menudo, un único agente farmacológico no reduce eficazmente los síntomas de rinitis. Como se ha indicado antes, los antihistamínicos orales suelen combinarse con descongestivos orales para tratar la rinitis alérgica. Se ha demostrado que la combinación de un CIN más un antihistamínico intranasal, como la azelastina o la olopatadina, es más eficaz que cualquiera de los fármacos por separado⁸¹. Recientemente, se ha comercializado un aerosol combinado compuesto por propionato de fluticasona e hidrocloreuro de azelastina. En la práctica clínica, los antihistamínicos orales suelen combinarse con CIN en pacientes que no responden a los antihistamínicos en monoterapia. Sin embargo, los estudios de la administración conjunta de CIN y antihistamínicos H₁ orales, incluida la loratadina y la cetirizina, no han demostrado que la combinación sea significativamente mejor que los CIN en monoterapia⁸².

Respecto al tratamiento combinado de los síntomas oculares, el propionato de fluticasona intranasal más la olopatadina intraocular fue significativamente más eficaz que la combinación de fluticasona y fexofenadina, evaluada en un modelo de exposición ocular⁸³.

Inmunoterapia alérgica

Se ha demostrado que la inmunoterapia alérgica específica es eficaz en la rinitis alérgica estacional y perenne⁸⁴. Las principales ventajas de la inmunoterapia sobre la farmacoterapia son que suele ser más eficaz y que dos años consecutivos de tratamiento dan lugar a tolerancia persistente⁸⁵. La inmunoterapia debería considerarse en varias situaciones clínicas, como la rinitis alérgica grave refractaria a la farmacoterapia habitual y las medidas de evitación alérgica, la rinitis alérgica complicada por otras enfermedades (en particular, el asma de reciente aparición o que empeora), así como la aparición de efectos adversos significativos por las medicaciones para la rinitis. Además, en los pacientes que deseen una mejoría más duradera de su rinitis alérgica, se pueden aportar argumentos sólidos de que la inmunoterapia es una alternativa rentable a la farmacoterapia⁸⁶. La inmunoterapia subcutánea es la vía predominante de administración utilizada en EE.UU, aunque actualmente se dispone de inmunoterapia sublingual tanto para la ambrosía como para las gramíneas de las praderas del norte del país. Se están realizando comparaciones experimentales entre estos dos modos de administración, así como estudios sobre qué alérgenos proporcionan una eficacia óptima, y es previsible que resuelvan muchas de las controversias actuales (v. un comentario detallado en cap. 6).

Cirugía

Las personas con un defecto nasal anatómico significativo (p. ej., desviación del tabique nasal) pueden requerir cirugía si la obstrucción nasal es tan marcada que deteriora la calidad

de vida. La cirugía pocas veces está indicada en pacientes con rinitis crónica si no hay una anomalía anatómica. La cirugía de reducción de cornetes debería utilizarse en pacientes con edema refractario de la mucosa solo si se han empleado la farmacoterapia y la inmunoterapia y han fracasado.

Enfoque terapéutico global

Rinitis alérgica

El siguiente enfoque terapéutico se basa en las recomendaciones nacionales y globales recientes (fig. 8-2)⁸⁴. En pacientes con síntomas *intermitentes leves* de rinitis alérgica que refieran sobre todo rinorrea o estornudos, a menudo es muy eficaz un antihistamínico oral o intranasal tópico, usado a demanda. En pacientes con síntomas intermitentes de congestión nasal, un antihistamínico intranasal o un comprimido combinado de antihistamínico-descongestivo, tomado a demanda, puede ser útil. Si existen síntomas persistentes, sobre todo congestión nasal, lo más eficaz suele ser el uso habitual de un CIN.

Los pacientes con síntomas *moderados o graves* deberían reevaluarse después de 2-4 semanas para evaluar su respuesta al tratamiento. Si la respuesta es excelente, habría que tener en cuenta las exposiciones previstas y tratar al paciente en consonancia. Cuando la respuesta es parcial, los síntomas residuales deberían identificarse y tratarse de forma dirigida con fármacos específicos. Los antihistamínicos intraoculares pueden usarse a demanda para los síntomas oculares significativos. Si persiste un eritema ocular intenso, debería plantearse la derivación a un oftalmólogo. Para la congestión nasal residual, la adición de un antihistamínico intranasal puede ser la opción más útil. Si la rinorrea persiste como un problema principal, el bromuro de ipratropio puede proporcionar un beneficio adicional. Si el paciente no mejora después de aplicar un tratamiento médico máximo, se debería reevaluar el diagnóstico, junto con la necesidad de realizar pruebas diagnósticas adicionales (p. ej., TC de los senos paranasales o endoscopia nasal). Para la rinitis alérgica refractaria que no responde a los tratamientos descritos previamente, si no existen factores de complicación evidentes, se puede plantear una inmunoterapia alérgica. En la figura 8-2, se muestra una estrategia escalonada del tratamiento de la rinitis alérgica.

Rinitis no alérgica

En pacientes con rinorrea anterior o posterior persistente asociada con cualquiera de las formas de rinitis no alérgica, en particular cuando el moco tiene una consistencia densa, la irrigación nasal con suero salino puede ser muy útil. Los lavados con suero salino también son fundamentales para el tratamiento de las costras nasales, como las que aparecen en la rinitis atrófica.

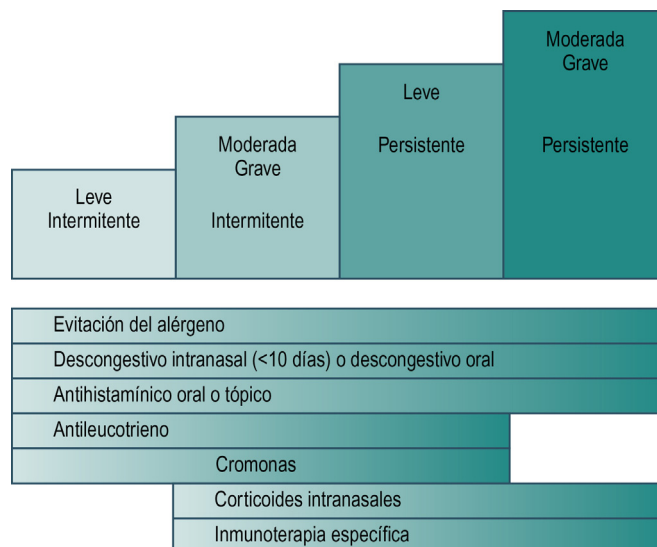


Figura 8-2 Tratamiento escalonado de la rinitis alérgica.

Sin embargo, el suero salino nasal carece de efecto sobre la congestión nasal y se deberán usar otros fármacos para mejorar este síntoma.

En pacientes con congestión crónica, se debería administrar un CIN o azelastina intranasal como agente farmacológico de primera línea, de forma intermitente. Al igual que en la rinitis alérgica, cada fármaco usado por separado no es totalmente eficaz. La adición del otro puede ser útil.

En pacientes con rinorrea acuosa aguda intermitente causada por la exposición a irritantes o al aire frío, el ejercicio, o alimentos, el uso del bromuro de ipratropio antes de la aparición de los síntomas puede ser muy eficaz.

En los pacientes que utilicen fármacos para enfermedades sistémicas, como antihipertensivos, se debería valorar un cambio del tratamiento. Sin embargo, si se considera que una medicación es necesaria e irremplazable, puede que deba ponerse tratamiento para los efectos secundarios nasales. Para ello, lo mejor es aplicar un tratamiento tópico con el fin de evitar interacciones farmacológicas y/o efectos adversos sistémicos adicionales.

Consideraciones terapéuticas en poblaciones seleccionadas

Embarazo

En las mujeres embarazadas con rinitis, en primer lugar deberían probarse tratamientos no farmacológicos. Los lavados nasales con suero fisiológico ayudan a eliminar las secreciones nasales densas y los dilatadores nasales mecánicos sin receta⁸⁷ pueden mejorar la congestión nasal y los ronquidos nocturnos en algunas mujeres. Aun así, muchas mujeres necesitarán recibir fármacos. El cromoglicato nasal (una pulverización cuatro veces al día) debería probarse a continuación, debido a su excelente perfil de seguridad y a su inclusión en la categoría B del embarazo según la FDA⁸⁸. Si un ciclo de 2 semanas de cromoglicato no es útil, sobre todo si existe congestión nasal, está indicado un ciclo de prueba de CIN. Aunque la mayoría de los CIN están incluidos en la categoría C del embarazo según la FDA (a excepción de la budesonida, que está en la categoría B), el riesgo gestacional no se ha confirmado por datos observacionales en el ser humano, y los datos de seguridad publicados sobre todos los compuestos disponibles son tranquilizadores. Cuando se comienza un tratamiento con CIN durante el embarazo, la budesonida suele ser el tratamiento de elección por su clasificación en la categoría B⁸⁹. Los antihistamínicos también pueden ser útiles si los síntomas principales son la rinorrea, estornudos y prurito, y la paciente prefiere tratamiento oral. Si resulta apropiado utilizar un antihistamínico oral, tanto la difenhidramina como la clorfeniramina tienen un historial muy largo de utilización en el embarazo y suelen ser los fármacos de elección para las pacientes obstétricas⁹⁰. Sin embargo, en un subgrupo significativo de mujeres, los efectos sobre el sistema nervioso central y anticolinérgicos de estos agentes dificultarán su tolerancia. La loratadina y la cetirizina se han estudiado ampliamente durante el embarazo y ambas pertenecen a la categoría B del embarazo. Los antihistamínicos tópicos (como la olopatadina y la azelastina) no tienen un historial largo de uso en el embarazo y pertenecen a la categoría C de la FDA. Por estos motivos, los otros fármacos enumerados aquí deberían considerarse opciones más apropiadas en el embarazo. Los descongestivos orales deberían evitarse, si es posible, durante el primer trimestre, debido a las publicaciones conflictivas sobre la asociación de la fenilefrina y la pseudoefedrina con malformaciones congénitas como gastrosquisis y atresia del intestino delgado. La inmunoterapia alérgica específica para la rinitis alérgica puede continuarse durante el embarazo si proporciona un beneficio significativo y no ha causado reacciones sistémicas. Las dosis del extracto alérgico deberían mantenerse y no aumentarse hasta la finalización del embarazo. Por estas mismas razones, la inmunoterapia no debería comenzarse durante el embarazo.

Ancianos

Dos de los aspectos fundamentales del tratamiento de la rinitis en pacientes mayores son la mejoría del contenido de humedad intranasal y la eliminación de las secreciones secas⁹¹. La mayoría de los ancianos con rinitis crónica, sobre todo los que tienen rinitis no alérgica, deberían realizar irrigaciones nasales con suero salino tamponado o con un aerosol nasal de suero salino. Aunque los CIN suelen ser seguros, pueden causar una hemorragia más profusa de lo que suele observarse en pacientes más jóvenes, debido a la mayor fragilidad de las mucosas nasales en esta

Cuadro 8-4 Indicaciones de derivación**AL ALERGÓLOGO/INMUNÓLOGO**

1. Mala respuesta a múltiples fármacos para la rinitis
2. Efectos secundarios significativos relacionados con fármacos
3. Complicaciones secundarias de la rinitis, como:
 - a. Sinusitis crónica/pólipos nasales
 - b. Enfermedad persistente del oído medio
 - c. Asma mal controlada
4. Valoración de inmunoterapia alérgica o de medidas complejas de evitación de alérgenos

AL OTORRINOLARINGÓLOGO

Valoración de tratamiento quirúrgico para sinusitis crónica/poliposis nasal, hipertrofia adenoidea u otras obstrucciones anatómicas

población. Por lo general, los antihistamínicos orales de primera generación deberían evitarse, debido a sus posibles efectos sedantes o anticolinérgicos. Los descongestivos orales también deberían evitarse debido a los posibles efectos adversos sobre la presión arterial (hipertensión), sobre el ritmo cardíaco (extrasístoles, arritmias), el sistema nervioso central (insomnio, agitación) y el tracto urinario (obstrucción).

INDICACIONES PARA LA DERIVACIÓN

Se debería plantear una derivación al alergólogo ante varios perfiles de pacientes: 1) pacientes con síntomas de rinitis que no hayan respondido adecuadamente a la farmacoterapia combinada; 2) pacientes con efectos adversos significativos debidos a la farmacoterapia; 3) pacientes con complicaciones secundarias debidas a su rinitis, como sinusitis recidivante o crónica, poliposis nasal, enfermedad recidivante o persistente del oído medio y asma mal controlada, así como 4) pacientes con pruebas in vitro o cutáneas positivas a un alérgeno perenne para plantear y aplicar un programa de evitación alérgica. Además, debido al ahorro considerable asociado con la inmunoterapia alérgica para la rinitis alérgica, también debería considerarse la derivación a un alergólogo de cualquier paciente que requiera tratamiento a largo plazo durante todo el año con terapia combinada. La derivación a un otorrinolaringólogo es más importante cuando se plantea un tratamiento quirúrgico de la poliposis nasal, sinusitis crónica, hipertrofia adenoidea significativa u obstrucciones anatómicas (cuadro 8-4).

CONCLUSIONES

Durante los últimos 10-15 años, los estudios prospectivos realizados con poblaciones amplias han mejorado significativamente nuestros conocimientos sobre la epidemiología de la rinitis crónica, tanto en niños como en adultos. De forma simultánea, los avances en la ciencia básica de los mecanismos alérgicos han proporcionado datos nuevos e importantes sobre la fisiopatología de la rinitis. Un enfoque integrado del tratamiento, que incluya medidas de control ambiental, farmacoterapia e inmunoterapia alérgica, proporcionará un alivio sintomático significativo y mejorará la calidad de vida en la gran mayoría de pacientes con rinitis alérgica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Blackley CH. Experimental researches on the cause and nature of Catarrhus Aestivus. Oxford: Oxford Historical Books; 1988.
2. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911;1:1572-3.
3. Frankland AW, Augustin R. Prophylaxis of summer hayfever and asthma: controlled trial comparing crude grass pollen extracts with isolated main protein component. *Lancet* 1954;4:1055.
4. *Strachan D, Sibbald B, Weiland S, et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:161-76.
5. Bjorksten B, Clayton T, Ellwold P, et al. ISAAC Phase III Study Group. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:110-24.
6. Kellberger J, Dressel H, Vogelberg C, et al. Prediction of the incidence and persistence of allergic rhinitis in adolescence: a prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:397-402.

7. Bousquet PJ, Leynaert B, Neukirch F, et al. Geographical distribution of atopic rhinitis in the European Community Respiratory Health Survey I. *Allergy* 2008;63:1301-9.
8. Salo PM, Calatroni A, Gergen PJ, et al. Allergy-related outcomes in relation to serum IgE: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1226-35.
9. *Bousquet J, Bullinger M, Fayol C, et al. Assessment of quality of life in patients with perennial allergic rhinitis with the French version of the SF-36 Health Status Questionnaire. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94(2 Pt 1):182-8.
10. Simons FE. Learning impairment and allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 1996;17:185-9.
11. Marshall PS, Colon EA. Effects of allergy season on mood and cognitive function. *Ann Allergy* 1993;71:251-8.
12. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(5 Suppl.):S147-334.
13. Laynaert B, Neukirch C, Kony S, et al. Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:86-93.
14. Bousquet J, Gaugris S, Kocevar VS, et al. Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis: a subgroup analysis of the investigation of montelukast as a partner agent for complementary therapy [corrected]. *Clin Exp Allergy* 2005;35:723-7.
15. Fokkens W, Lund V, Mullol J. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps group. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol Suppl* 2007;20:1-136.
16. Van Crombruggen K, Zhang N, Gevaert P, et al. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis: inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:728-32.
17. Tewfik TL, Mazer B. The links between allergy and otitis media with effusion. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;14:187-90.
18. Hurst DS. The role of allergy in otitis media with effusion. *Otolaryngol Clin North Am* 2011;44:637-54.
19. Lund M, Craig T. Rhinitis and sleep. *Sleep Med Rev* 2011;15:293-9.
20. Hannuksela A, Väänänen A. Predisposing factors for malocclusion in 7-year-old children with special reference to atopic diseases. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1987;92:299-303.
21. *Sin B, Togias A. Pathophysiology of allergic and non-allergic rhinitis. *Proc Am Thorac Soc* 2011;8:106-14.
22. Eccles R. A role for the nasal cycle in respiratory defence. *Eur Respir J* 1996;9:371-6.
23. Singh K, Axelrod S, Bielory L. The epidemiology of ocular and nasal allergy in the United States, 1988-1994. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:778-83.
24. Pinto JM. Olfaction. *Proc Am Thorac Soc* 2011;8:46-52.
25. Smolensky MH, Lemmer B, Reinberg AE. Chronobiology and chronotherapy of allergic rhinitis and bronchial asthma. *Adv Drug Deliv Rev* 2007;59:852-82.
26. Billionnet C, Gay E, Kirchner S, et al. Quantitative assessments of indoor air pollution and respiratory health in a population-based sample of French dwellings. *Environ Res* 2011;111:425-34.
27. Jacobs R, Lieberman P, Kent E, et al. Weather/temperature-sensitive vasomotor rhinitis may be refractory to intranasal corticosteroid treatment. *Allergy Asthma Proc* 2009;30:120-7.
28. Weider DJ, Baker GL, Salvatoriello FW. Dental malocclusion and upper airway obstruction, an otolaryngologist's perspective. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003;67:323-31.
29. Marks MB. Allergic shiners: dark circles under the eyes in children. *Clin Pediatr* 1966;5:655-8.
30. Castellanos J, Axelrod D. Flexible fiberoptic rhinoscopy in the diagnosis of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:91-4.
31. Wood RA, Phipatanakul W, Hamilton RG, et al. A comparison of skin prick tests, intradermal skin tests, and RASTs in the diagnosis of cat allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:773.
32. Rondon C, Romero JJ, Lopez S, et al. Local IgE production and positive nasal provocation test in patients with persistent non-allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:899-905.
33. Demirjian M, Rumbyrt JS, Gowda VC, et al. Serum IgE and eosinophil count in allergic rhinitis – analysis using a modified Bayes' theorem. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012;40:281-7.
34. McAfee MF. Imaging of paranasal sinuses and rhinosinusitis. *Clin Allergy Immunol* 2007;20:185-226.
35. Bonifazi F, Bilò MB, Antonicelli L, et al. Rhinopharyngoscopy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *Allergy* 1997;52(33 Suppl.):28-31.
36. Varonen H, Mäkelä M, Savolainen S, et al. Comparison of ultrasound, radiography, and clinical examination in the diagnosis of acute maxillary sinusitis: a systematic review. *J Clin Epidemiol* 2000;53(9):940-8.
37. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, et al. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI), American Academy of Otolaryngic Allergy (AAOA), American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery (AAO-HNS), American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI), American Rhinologic Society (ARS). Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(6 Suppl.):155.
38. Hamilos DL. Chronic rhinosinusitis patterns of illness. *Clin Allergy Immunol* 2007;20:1.
39. Lindberg S, Malm L. Comparison of allergic rhinitis and vasomotor rhinitis patients on the basis of a computer questionnaire. *Allergy* 1993;48:602-7.
40. Ellis AK, Keith PK. Non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006;6:215-20.
41. Sublett JW, Bernstein DI. Occupational rhinitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2011;31:787-96.
42. Chhabra N, Houser SM. The diagnosis and management of empty nose syndrome. *Otolaryngol Clin North Am* 2009;42:311-30.
43. Graf PM. Rhinitis medicamentosa. *Clin Allergy Immunol* 2007;19:295-304.
44. *Varghese M, Glaum MC, Lockey RF. Drug-induced rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2010;40:381-4.
45. Ellegård E, Hellgren M, Torén K, et al. The incidence of pregnancy rhinitis. *Gynecol Obstet Invest* 2000;49:98.
46. Franklin KA, Holmgren PA, Jönsson F, et al. Snoring, pregnancy-induced hypertension, and growth retardation of the fetus. *Chest* 2000;117:137.
47. Smith K, Edwards PC, Saini TS, et al. The prevalence of concha bullosa and nasal septal deviation and their relationship to maxillary sinusitis by volumetric tomography. *Int J Dent* 2010;ii:404982.
48. Santos RS, Cipolotti R, D'Avila FS, et al. Schoolchildren submitted to fiberoptic examination at school: findings and tolerance. *J Pediatr (Rio J)* 2005;81:443-6.

49. Persky MS, Tabae A. Cancer of the nasal vestibule and paranasal sinus: surgical management. In: Harrison LB, Sessions RB, Hong WK, editors. *Head and neck cancer*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 454.
50. *Kumar S. Vernal keratoconjunctivitis: a major review. *Acta Ophthalmol* 2009;87:133.
51. Elhers WH, Donschik PC. Giant papillary conjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:445.
52. Tuft SJ, Kemeny DM, Dart JK, et al. Clinical features of atopic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 1991;98:150.
53. Weiss A, Brinser JH, Nazar-Stewart V. Acute conjunctivitis in childhood. *J Pediatr* 1993;122:10.
54. Laskany R. Dry eyes: etiology and management. *Curr Opin Ophthalmol* 2008;19:287.
55. Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1922.
56. Noecker R. Effects of common ophthalmic preservatives on ocular health. *Adv Ther* 2001;18:205.
57. Oltz M, Check J. Rosacea and its ocular manifestations. *Optometry* 2011;82:92.
58. Leibowitz HM. The red eye. *N Engl J Med* 2000;343:345.
59. Congdon NG, Friedman DS. Angle-closure glaucoma: impact, etiology, diagnosis, and treatment. *Curr Opin Ophthalmol* 2003;14:70.
60. Sheikh A, Hurwitz B, Shehata Y. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1). CD001563.
61. *Sheikh A, Hurwitz B, Nurmatov U, et al. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(7). CD001563.
62. Bjornsdottir US, Jakobinudottir S, Runarsdottir V, et al. The effect of reducing levels of cat allergen (Fel d 1) on clinical symptoms in patients with cat allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:189-94.
63. Wood RA, Johnson EF, Van-Natta ML, et al. A placebo-controlled trial of a HEPA air cleaner in the treatment of cat allergy. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:115-20.
64. *Simons FE. Advances in H₁-antihistamines. *N Engl J Med* 2004;351:2203-17.
65. de Blic J, Wahn U, Billard E, et al. Levocetirizine in children: evidenced efficacy and safety in a 6-week randomized seasonal allergic rhinitis trial. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:267-75.
66. LaForce C, Dockhorn RJ, Prenner BM, et al. Safety and efficacy of azelastine nasal spray (Astellin NS) for seasonal allergic rhinitis: a 4-week comparative multicenter trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;76:181.
67. Fairchild CJ, Meltzer EO, Roland PS, et al. Comprehensive report of the efficacy, safety, quality of life, and work impact of Olopatadine 0.6% and Olopatadine 0.4% treatment in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2007;28:716-23.
68. *Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ* 1998;317:1624-9.
69. *Wilson AM, O'Byrne PM, Parameswaran K. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2004;116:338-44.
70. Bernstein DI, Levy AL, Hampel FC, et al. Treatment with intranasal fluticasone propionate significantly improves ocular symptoms in patients with seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2004;34:952-7.
71. Selner JC, Weber RW, Richmond GW, et al. Onset of action of aqueous beclomethasone dipropionate nasal spray in seasonal allergic rhinitis. *Clin Ther* 1995;17:1099-109.
72. Jen A, Baroody F, de Tineo M, et al. As-needed use of fluticasone propionate nasal spray reduces symptoms of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:732-8.
73. Holm AF, Fokkens WJ, Godthelp T, et al. A 1-year placebo-controlled study of intranasal fluticasone propionate aqueous nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis: a safety and biopsy study. *Clin Otolaryngol* 1998;23:69-73.
74. Schenkel EJ, Skoner DP, Bronsky EA, et al. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. *Pediatrics* 2000;105:E22.
75. Philip G, Malmstrom K, Hampel FC, et al. Montelukast for treating seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the spring. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1020-8.
76. Borum P, Mygind N, Schultz LF. Intranasal ipratropium, a new treatment for perennial rhinitis. *Clin Otolaryngol* 1979;4:407.
77. Bronsky EA, Druce H, Findlay SR, et al. A clinical trial of ipratropium bromide nasal spray in patients with perennial non-allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:1117-22.
78. Silvers WS. The skier's nose: a model of cold-induced rhinorrhea. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1991;67:32-6.
79. Katelaris CH, Ciprandi G, Missotten L, et al. A comparison of the efficacy and tolerability of olopatadine hydrochloride 0.1% ophthalmic solution and cromolyn sodium 2% ophthalmic solution in seasonal allergic conjunctivitis. *Clin Ther* 2002;24:1561-75.
80. Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ* 1998;317:1624-9.
81. Hampel FC, Ratner PH, van Bavel J, et al. Double-blind, placebo-controlled study of azelastine and fluticasone in a single nasal spray delivery device. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:168-73.
82. Ratner PH, van Bavel JH, Martin BG, et al. A comparison of the efficacy of fluticasone propionate aqueous nasal spray and loratadine, alone and in combination, for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Fam Pract* 1998;47:118-25.
83. Lanier BQ, Abelson MB, Berger WE, et al. Comparison of the efficacy of combined fluticasone propionate and olopatadine versus combined fluticasone propionate and fexofenadine for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis induced by conjunctival allergen challenge. *Clin Ther* 2002;24:1161-74.
84. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, et al. Joint Task Force on Practice; American Academy of Allergy; Asthma & Immunology; American College of Allergy; Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(2 Suppl.):S1-84.
85. James LK, Shamji MH, Walker SM, et al. Long-term tolerance after allergen immunotherapy is accompanied by selective persistence of blocking antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:509-16.
86. *Brüggenjürgen B, Reinhold T, Brehler R, et al. Cost-effectiveness of specific subcutaneous immunotherapy in patients with allergic rhinitis and allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:316-24.

87. Turnbull GL, Rundell OH, Rayburn WF, et al. Managing pregnancy-related nocturnal nasal congestion. The external nasal dilator. *J Reprod Med* 1996;41:897.
88. Wilson J. Use of sodium cromoglycate during pregnancy. *J Pharm Med* 1982;8:45.
89. Gluck PA, Gluck JC. A review of pregnancy outcomes after exposure to orally inhaled or intranasal budesonide. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1075-84.
90. Seto A, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines: meta-analysis. *Am J Perinatol* 1997;14:119-24.
91. Tan R, Corren J. Optimum treatment of rhinitis in the elderly. *Drugs Aging* 1995;7:168-75.

La bibliografía clave está precedida de un asterisco.

Alergia a medicamentos

Oliver Hausmann

ESQUEMA DEL CAPÍTULO

<p>INTRODUCCIÓN</p> <p>PERSPECTIVA HISTÓRICA</p> <p>EPIDEMIOLOGÍA</p> <p>PATOGENIA Y ETIOLOGÍA</p> <p>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS (FENOTIPOS)</p> <p>Urticaria y angioedema (tipo inmediato)</p> <p>Exantema maculopapular (EMP) (tipo diferido)</p> <p>Erupciones fijas medicamentosas (tipo diferido)</p> <p>Dermatitis exfoliativa (síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica) (tipo diferido)</p> <p>Reacciones farmacológicas sistémicas: síndromes de hipersensibilidad grave a medicamentos (tipo diferido)</p> <p>Lesión de órgano aislado inducida por fármacos (tipo diferido)</p> <p>Aspectos pediátricos en la alergia a medicamentos</p>	<p>EVALUACIÓN DEL PACIENTE, DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL</p> <p>CLASES FARMACOLÓGICAS DE INTERÉS ESPECIAL</p> <p>Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)</p> <p>Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)</p> <p>Betalactámicos</p> <p>Contrastes radiológicos</p> <p>Agentes biológicos</p> <p>TRATAMIENTO</p> <p>Derivación</p> <p>CONCLUSIONES</p>
--	---

CONCEPTOS CLAVE

- La historia y la presentación clínica pueden ayudar a distinguir entre las reacciones de tipo inmediato y diferido, que tienen un enfoque diagnóstico y terapéutico diferente.
- Durante la reacción de fase aguda, se recomienda realizar pruebas de laboratorio en las reacciones de tipo inmediato (triptasa sérica) para demostrar la implicación de los mastocitos y en las reacciones de tipo diferido (recuento de eosinófilos, proteína C reactiva [CRP] y enzimas hepáticas) para definir la afectación orgánica y su gravedad.
- Las clases farmacológicas más frecuentes implicadas en las reacciones de hipersensibilidad (inmediata y diferida) son los antibióticos, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los anticomiciales.
- Algunos fármacos inducen formas sistémicas graves de hipersensibilidad diferida a medicamentos en pacientes con un alelo de clase I del antígeno leucocítico humano (HLA) determinado (p. ej., el abacavir se asocia con HLA B*57:01). En este caso, se recomienda analizar el HLA antes de su uso.
- El riesgo de hipersensibilidad a medicamentos aumenta en pacientes con infecciones virales (p. ej., VEB, VIH), durante o poco después de una reacción grave de hipersensibilidad a medicamentos (exacerbación o *flare-up*) o si se necesitan ciclos de tratamiento en dosis altas, prolongados o reiterados (p. ej., en la fibrosis quística).
- El apoyo de los programas nacionales de farmacovigilancia es una contribución importante para la seguridad farmacológica general.

INTRODUCCIÓN

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son frecuentes e inherentes a todos los tratamientos farmacológicos. Antes o después, todos los médicos en ejercicio se verán enfrentados a este fenómeno. Se ha descrito que las RAM en general afectan al 10-20% de los pacientes hospitalizados y hasta

RESUMEN

El objetivo de este capítulo es subrayar el significado y la importancia de la hipersensibilidad a medicamentos en el contexto de la atención primaria y la medicina general. En él, se presenta una revisión muy concisa de los conceptos patogénicos básicos de la hipersensibilidad a medicamentos. La atención se centra en una descripción clínica detallada que incluye los signos de alarma de una evolución potencialmente grave en la evaluación inicial del paciente, teniendo en cuenta los errores diagnósticos frecuentes y los aspectos pediátricos específicos. Se describe el tratamiento de la fase aguda de la alergia a medicamentos, así como la necesidad y el momento oportuno de la derivación a un especialista. A continuación, la tarea del especialista es definir el desencadenante(s), el mecanismo subyacente y la seguridad de la readministración del mismo fármaco, así como proporcionar información sobre la(s) alternativa(s) segura(s) para el tratamiento posterior del paciente.

PALABRAS CLAVE

Alergia a medicamentos
Anafilaxia
Desensibilización
Exposición gradual
Hipersensibilidad a medicamentos
IgE
Intolerancia a medicamentos
Linfocito T
Provocación
Prueba cutánea
Prueba de activación de los basófilos
Prueba de transformación de linfocitos
Sensibilización
Tipo diferido
Tipo inmediato

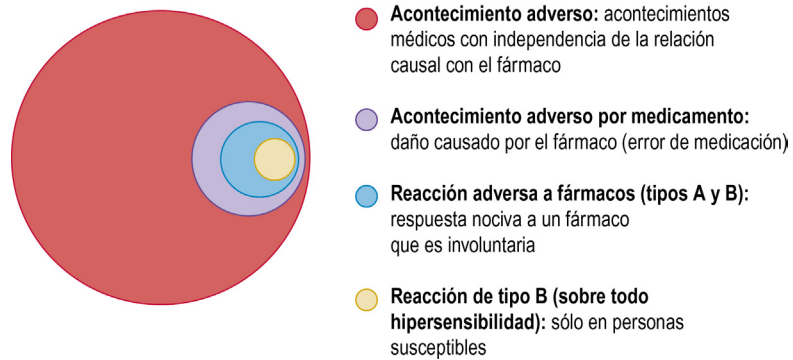


Figura 9-1 Nomenclatura de las reacciones a fármacos.

al 25% de los pacientes ambulatorios¹. La alergia a medicamentos es un subgrupo importante de RAM. Por lo general, las reacciones alérgicas afectan a la piel, pero la afectación orgánica (hepatitis) y la eosinofilia sanguínea también son frecuentes en las formas sistémicas de hipersensibilidad a medicamentos y pueden servir de signos de alarma de una evolución más grave. Por fortuna, la mayoría de los pacientes con alergia a medicamentos solo tienen síntomas leves limitados a la piel y no progresan a una afectación orgánica potencialmente mortal y/o a anafilaxia.

Aunque se han propuesto distintas clasificaciones, las RAM suelen clasificarse en dos subtipos (fig. 9-1).

Reacciones tipo A, que son predecibles a partir de las propiedades farmacológicas conocidas, como la somnolencia causada por antihistamínicos de primera generación o la toxicidad gastrointestinal de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), así como *reacciones tipo B*, que son impredecibles o inesperadas y están restringidas a una subpoblación vulnerable. La mayoría de estas reacciones tipo B inesperadas son *reacciones de hipersensibilidad*. Son responsables de alrededor de una sexta parte de todas las RAM y engloban:

1. Reacciones *alérgicas* (mediadas por mecanismos inmunitarios).
2. Reacciones *farmacológicas* (interacción directa con receptores inmunitarios específicos [HLA, TCR], lo que se denomina brevemente concepto p-i).
3. Reacciones de *intolerancia no alérgica* (también denominadas «*pseudoalérgicas*») sin un defecto genético definido.

El término *idiosincrasia* se utilizaba previamente como sinónimo de todas las reacciones tipo B, pero en la actualidad se limita a las reacciones de hipersensibilidad no alérgica con un trasfondo genético; por ejemplo, un defecto enzimático, como la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), también denominada favismo. Esta deficiencia provoca anemia hemolítica tras la ingestión de metamizol o de los demás fármacos dependientes de G6PD.

Se ha recomendado el uso de los términos *reacción de tipo inmediato* o *diferido* para calificar el inicio de los síntomas, porque indican el probable mecanismo inmunitario subyacente. Se refieren al inicio de los síntomas en un plazo de 1 hora o más tras la administración del fármaco, incluso aunque dicho plazo es bastante arbitrario y aún faltan datos sólidos que lo respalden. Durante la evaluación inicial, y junto con otras características clínicas, el momento en el que se produce la reacción podría ayudar a distinguir si el mecanismo inmunológico probable es una reacción de tipo inmediato mediada por anticuerpos (sobre todo inmunoglobulina E, IgE) o una reacción de tipo diferido mediada por linfocitos T. Sin embargo, algunas reacciones inmediatas mediadas por inmunoglobulinas de clase E (IgE) pueden comenzar después de 1 hora tras la exposición, y las reacciones de tipo diferido mediadas por linfocitos T muy intensas, sobre todo en caso de exposición repetitiva, pueden comenzar con rapidez, en un plazo de horas; estos ejemplos contradicen la definición original de estos términos. En general, las reacciones de tipo diferido son mucho más frecuentes que las reacciones de tipo inmediato en la alergia a medicamentos.

El riesgo de sensibilización o de estimulación inmunitaria, y en ocasiones también la gravedad clínica consiguiente, dependen de distintos factores, que pueden ser específicos del fármaco y/o del paciente (tabla 9-1). Hay que destacar que un trasfondo genético atópico con una respuesta mediada por IgE a proteínas ingeridas o inhaladas (p. ej., fiebre del heno) no se asocia a un mayor riesgo de hipersensibilidad a medicamentos.

TABLA 9-1 Factores que confieren un riesgo de sensibilización o de estimulación inmunitaria por determinados fármacos y un riesgo de síntomas clínicos graves

Paciente	Fármaco
Predisposición inmunogenética (en particular, antígeno leucocítico humano, alelos HLA)	Unión a proteínas Estructura (peso molecular bajo frente a elevado)
Preactivación del sistema inmunitario (en particular, infección viral crónica, p. ej., VEB, VIH, alergia activa a fármacos)	Reactividad cruzada Posología Vía de administración
Enfermedad subyacente (en particular, enfermedades autoinmunitarias sistémicas activas)	Duración del tratamiento

El objetivo de este capítulo es resaltar el significado y la importancia de la hipersensibilidad a medicamentos en el contexto de la medicina general y de la asistencia ambulatoria. Por tanto, solo se presenta una revisión muy concisa de los conceptos patogénicos básicos de la hipersensibilidad a medicamentos. La atención se centra en una descripción clínica detallada que incluye los signos de alarma de una evolución potencialmente grave en la evaluación inicial del paciente, teniendo en cuenta los errores diagnósticos frecuentes y los aspectos pediátricos específicos. Se describe el tratamiento de la fase aguda de la alergia a medicamentos, así como la necesidad y el momento oportuno de la derivación a un especialista. A continuación, la tarea del especialista es definir el desencadenante(s), el mecanismo subyacente y la seguridad de la readministración del mismo fármaco, así como proporcionar información sobre la(s) alternativa(s) segura(s) para el tratamiento posterior del paciente.

Por motivos de seguridad general, la mayoría de los países cuentan con su propio programa de farmacovigilancia para monitorizar las RAM. Se dispone de sistemas de notificación electrónica, como (www.fda.gov/Safety/MedWatch), que son de fácil acceso. El médico encargado del tratamiento tiene la responsabilidad de informar a las agencias reguladoras sobre cualquier RAM relevante que podría haberse pasado por alto durante el proceso de autorización. Esto supone además una contribución importante. Esta vigilancia poscomercialización ha dado lugar a la retirada del fármaco en varios casos (tabla 9-2).

PERSPECTIVA HISTÓRICA

Al igual que sucede con la propia farmacoterapia moderna, la alergia a fármacos es un campo bastante reciente de la medicina. El dermatólogo alemán Heinrich Koebner (1838-1904) fue el primero en acuñar el término «exantema medicamentoso» en 1877, al describir una reacción cutánea específica de la quinina en dos pacientes, que distinguió claramente de los efectos secundarios tóxicos conocidos. En los años siguientes, los investigadores y clínicos de distintos países aportaron sus observaciones, subrayando el hecho de que distintos fármacos pueden causar la misma presentación clínica y de que el mismo fármaco puede causar diferentes formas de hipersensibilidad a fármacos. De este modo, fue posible definir varios síndromes distintos, que aún se aplican actualmente². No ha sido hasta la aparición de la inmunología moderna cuando se han aclarado los mecanismos subyacentes, en ocasiones más de 50 años después de su primera descripción clínica. Muchos aspectos de la hipersensibilidad a fármacos aún no están dilucidados, por lo que este sigue siendo un campo muy activo de la inmunología aplicada.

En la actualidad, las agencias reguladoras y una jurisdicción estricta controlan el desarrollo y el proceso de autorización de los nuevos medicamentos. Las propiedades de unión a proteínas y la inmunogenicidad desempeñan un papel importante en este caso. La mayoría de los fármacos utilizados son compuestos de bajo peso molecular (BPM) y en realidad no deberían ser reconocidos por nuestro sistema inmunitario. Los complejos inmunógenos solo surgen después de su unión a una proteína transportadora endógena (haptización), tras lo que pueden desencadenar una respuesta inmunitaria compleja con reacciones en las que participan los linfocitos B y T. Por tanto, unas propiedades de unión fuerte a proteínas (que da lugar a la formación de haptenos) de un fármaco suelen causar la finalización en las primeras etapas del desarrollo de un fármaco, debido al riesgo de reacciones inmunitarias en el uso clínico subsiguiente. La clase de antibióticos betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas), que son muy eficaces, presenta una unión fuerte a la albúmina, por lo que lo más probable es que no se hubiesen comercializado si se hubiesen inventado en la

TABLA 9-2 Lista de medicamentos retirados por motivos de seguridad en todos los países miembros de la UE entre 2002 y 2011 agrupados por reacción adversa a medicamentos o por problemas de seguridad

Nombre del medicamento	Clase farmacológica o uso	Primer año de comercialización	Año de retirada	Duración de la comercialización (años)	Reacción adversa o problema de seguridad
Rofecoxib	AINE (inhibidor de COX-2)	1999	2004	5	Episodios trombóticos
Tioridazina	Neuroléptico (antagonista del receptor α -adrenérgico y dopaminérgico)	1958	2005	47	Trastornos cardíacos
Valdecoxib	AINE (inhibidor de COX-2)	2003	2005	2	Trastornos cardiovasculares y cutáneos
Rosiglitazona	Tratamiento antidiabético (agonista de PPAR)	2000	2010	10	Trastornos cardiovasculares
Sibutramina	Tratamiento de la obesidad (inhibidor de la recaptación de serotonina-noradrenalina)	1999	2010	11	Trastornos cardiovasculares
Orciprenalina	Simpaticomimético (β -agonista no específico)	1961	2010	49	Trastornos cardíacos
Benfluorex	Anorexígeno e hipolipidémico	1974	2009	35	Valvulopatía cardíaca Hipertensión pulmonar
Clobutinol	Antitusígeno (de acción central)	1961	2007	46	Prolongación del intervalo QT
Buflomedil	Vasodilatador (antagonista de los receptores α 1 y α 2)	1974	2011	37	Trastornos neurológicos y cardíacos (en ocasiones mortales)
Veraliprida	Neuroléptico (y antagonista del receptor dopaminérgico)	1979	2007	28	Trastornos neurológicos y psiquiátricos
Rimonabant	Tratamiento de la obesidad (antagonista del receptor de cannabinoides)	2006	2008	2	Trastornos psiquiátricos
Carisoprodol	Relajante muscular	1959	2007	48	Intoxicación: alteración psicomotora Adicción: abuso
Aceprometazina + acepromazina + clorzepato	Hipnótico	1988	2011	23	Efectos adversos acumulados Abuso: efectos secundarios mortales
Dextropropoxifeno	Analgésico opiode	~1960	2009	49	Sobredosis mortal
Nefazodona	Antidepresivo	1994	2003	9	Hepatotoxicidad
Ximelagatrán/melagatrán	Anticoagulante (inhibidor de la trombina)	2003	2006	3	Hepatotoxicidad
Lumiracoxib	AINE (inhibidor de COX-2)	2003	2007	4	Hepatotoxicidad
Sitaxentán	Antihipertensivo (antagonista del receptor de endotelina)	2006	2010	4	Hepatotoxicidad
Bufexamac	AINE	~1970	2010	40	Reacciones de contacto alérgicas

AINE, antiinflamatorio no esteroideo; UE, Unión Europea.

(McNaughton R, Huet G, Shakir S. An investigation into drug products withdrawn from the EU market between 2002 and 2011 for safety reasons and the evidence used to support the decision-making. *BMJ Open* 2014; 4(1):e004221.)

actualidad, o al menos se habrían enfrentado a requisitos de autorización muy restrictivos. A pesar de estas restricciones y a la evitación de fármacos con la posibilidad de unirse a proteínas con enlaces covalentes, se siguen produciendo reacciones de hipersensibilidad. La mayoría de estas reacciones se deben a la estimulación de linfocitos T y están causadas por la unión directa del fármaco a una molécula de antígeno leucocítico humano (HLA) o de receptor de linfocito T (TCR). Este proceso de unión directa del fármaco se resume en el término de concepto p-i (*pharmacological interaction with immune receptors*, es decir, interacción farmacológica con receptores inmunitarios).

Las proteínas de peso molecular elevado (PME) aplicadas con fines terapéuticos, denominadas agentes «biológicos» o «biofarmacéuticos» (p. ej., anticuerpos o receptores) aún suponen un número pequeño en comparación con los fármacos clásicos de BPM, pero constituyen el futuro del tratamiento farmacológico. La mayoría de los fármacos que están en fase de desarrollo o en proceso de autorización pertenecen a esta nueva clase de medicamentos. Son inmunógenos *per se* y las reacciones de tipo inmediato son las predominantes en el cuadro clínico.

EPIDEMIOLOGÍA

Aún no se dispone de datos epidemiológicos sólidos sobre las reacciones de hipersensibilidad. Las clases de medicamentos más frecuentes que causan reacciones de hipersensibilidad son los antibióticos betalactámicos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Los estudios epidemiológicos indican que las reacciones cutáneas, como las erupciones maculopapulares y la urticaria, son las manifestaciones más frecuentes de la alergia a fármacos. En pocas ocasiones, los fármacos inducen reacciones más graves y potencialmente mortales, como necrólisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), hepatitis inmunitaria o exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, de *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*), en el caso de las reacciones diferidas, o anafilaxia en las inmediatas. En EE.UU., alrededor de 1/300 pacientes hospitalizados fallecen por una RAM y en el 6-10% de estas reacciones la causa más probable es alérgica.

En la era de la medicina personalizada basada en tecnologías de secuenciación del ácido desoxirribonucleico (ADN) de «última generación», han surgido nuevos aspectos en la epidemiología de la alergia a fármacos: los estudios inmunogenéticos han demostrado una fuerte asociación genética entre algunos alelos (HLA) y formas graves de hipersensibilidad a fármacos (tabla 9-3) y, a este respecto, se ha demostrado que la impredecibilidad alegada previamente de las reacciones de tipo B no es cierta. En la actualidad, solo se recomienda el cribado del HLA antes de prescribir el fármaco para evitar estas afecciones graves en el caso del *abacavir*, siendo el HLA B*57:01 el alelo que confiere el riesgo (que es frecuente en poblaciones de origen caucásico europeo) y de la *carbamazepina con el HLA B*15:02* (que es el alelo de riesgo en personas del sudeste asiático). Esta forma de prevención primaria de la hipersensibilidad a medicamentos es uno de los primeros grandes éxitos de la medicina personalizada³.

Se dispone de pocos datos sobre el coste de la alergia a medicamentos. Un estudio en un contexto hospitalario demostró que los pacientes alérgicos a penicilina tenían unos costes médicos mayores en relación con el uso de antibióticos alternativos. Los tratamientos alternativos para los pacientes alérgicos a medicamentos suelen ser más caros y, a menudo, más tóxicos que los fármacos de primera línea.

TABLA 9-3 Asociaciones de diferentes formas de hipersensibilidad diferida a medicamentos y alelos HLA de clase I en relación con la etnicidad (modificada según la referencia [3])

Fármaco causal	Alelo HLA	Reacciones de hipersensibilidad	Etnicidad	Odds ratio (IC 95%)	
Abacavir	B*57:01	Hipersensibilidad al abacavir	Caucásicos	117 (29-481)	
Alopurinol	B*58:01	SSJ/NET/DRESS	Asiáticos No asiáticos	74,18 (26,95-204,14) 101,45 (44,98-228,82)	
Carbamazepina	B*15:02	SSJ/NET	Chinos Han	115,32 (18,17-732,13)	
			Tailandeses	54,43 (16,28-181,96)	
			Malayos	221,00 (3,85-12.694,65)	
	B*15:11	SSJ/NET	Indios	54,60 (2,25-1.326,20)	
			Japoneses	16,3 (4,76-55,61)	
			Coreanos	18,0 (2,3-141,2)	
	B*15:18	DRESS	Chinos Han	31,00 (2,74-350,50)	
			Japoneses	13,58 (nd)	
			Chinos Han	23,0 (4,2-125)	
	A*31:01	DRESS	Europeos	57,6 (11,0-340)	
			SSJ/NET	Europeos	4,4 (1,1-17,3)
			Todas las poblaciones	3,94 (1,4-11,5)	
			SSJ/NET	Europeos	25,93 (4,93-116,18)
DRESS			Europeos	12,41 (1,27-121,03)	
EMP			Europeos	8,33 (3,59-19,36)	
SSJ/NET/DRESS			Japoneses	10,8 (5,9-19,6)	
Oxcarbazepina	B*15:02	SSJ/NET	Taiwaneses/Chinos Han	80,7 (3,8-1.714,4)	
Difenilhidantoína	B*15:02	SSJ/NET	Chinos Han	4,26 (1,93-9,39)	
Dapsona	B*13:01	DRESS	China continental/Chinos Han	20,53 (11,55-36,48)	
Lamotrigina	B*15:02	SSJ/NET	Chinos Han	3,59 (1,15-11,22)	
Nevirapina	B*35:05	DRESS/EMP	Tailandeses	18,96 (4,87-73,44)	
Flucloxacilina	B*57:01	Hepatitis	Europeos/Caucásicos	80,6 (22,8-284,9)	

TABLA 9-4 Reacciones inmunopatológicas a la penicilina

Clasificación de Gell y Coombs	Mecanismo	Ejemplos de reacciones adversas a la penicilina
I	Anafiláctica (mediada por IgE)	Anafilaxia aguda Urticaria
II	Citólisis mediada por el complemento	Anemias hemolíticas Trombocitopenia
III	Lesión por inmunocomplejos	Enfermedad del suero Fiebre medicamentosa Algunas erupciones cutáneas y vasculitis
IV	Hipersensibilidad diferida o celular	Dermatitis de contacto Erupciones morbiliformes SSJ/NET Hepatitis

Clasificación de Gell y Coombs: las reacciones a medicamentos de tipo I mediadas por IgE pueden consistir en la aparición aguda de anafilaxia o urticaria. Las reacciones citolíticas de tipo II se limitan a los fármacos que se unen a las estructuras de la superficie celular. Los inmunocomplejos específicos de fármacos se deben a tratamientos prolongados en dosis altas, y pueden producir un síndrome de enfermedad del suero de tipo III clásica, así como varias formas de vasculitis. En la dermatitis de contacto debida a fármacos aplicados por vía tópica, así como en los exantemas maculopapulares, intervienen reacciones de tipo IV mediadas por linfocitos T. Las reacciones cutáneas graves con formación de ampollas, como el SSJ y la NET, pertenecen al mismo tipo de reacción con participación de linfocitos T específicos del fármaco de tipo CD8⁺ citotóxicos y posiblemente citolíticos naturales (NK) que provocan la muerte de los queratinocitos con la consiguiente lesión cutánea generalizada.

Ig, inmunoglobulina; NET, necrólisis epidérmica tóxica; SSJ, síndrome de Stevens-Johnson.

PATOGENIA Y ETIOLOGÍA

Los síndromes de alergia a medicamentos (*reacciones tipo b*) se reconocen por el conjunto de signos y síntomas relacionados con un mecanismo particular. La clasificación de Gell y Coombs es útil desde un punto de vista conceptual, incluso aunque no abarca todos los mecanismos implicados en la alergia a medicamentos (tabla 9-4).

El momento de aparición de los primeros síntomas alérgicos es útil para distinguir las diferentes formas de hipersensibilidad a medicamentos. En una persona ya sensibilizada y no en el primer contacto, las reacciones *mediadas por IgE* tienden a aparecer con rapidez, normalmente de minutos (con dosis i.v.) a 1 hora (tras la ingesta oral). Sin embargo, la sensibilización y producción de anticuerpos de clase IgE contra el fármaco o metabolito del fármaco deben haberse producido antes y de forma clínicamente «silente». Para la sensibilización, los compuestos de BMP deben unirse a una proteína transportadora (haptización) con el fin de ser reconocidos por el sistema inmunitario. Por tanto, una fase de sensibilización asintomática durante el tratamiento inicial se sigue de una reacción alérgica súbita o anafiláctica tras la reexposición.

Por otra parte, la hipersensibilidad de tipo diferido, que en su mayor parte está *mediada por linfocitos T*, aparece más tarde durante el tratamiento, pero ya puede ser evidente en el primer ciclo de tratamiento, si este dura lo suficiente. Al principio, sólo algunos linfocitos T parecen reaccionar con el fármaco y no se producen síntomas. El exantema puede que solo surja después de la expansión y la migración de los linfocitos T efectores específicos del fármaco al tejido. Esto explica el intervalo de tiempo típico entre el inicio del tratamiento y la aparición de los síntomas clínicos, por ejemplo en el exantema inducido por amoxicilina a los 7-10 días de tratamiento (fig. 9-2). Hay que tener presente que, tras la reexposición, los síntomas de estas reacciones de linfocitos T pueden aparecer mucho antes (en 2-48 horas), dependiendo de la cantidad de linfocitos T reactivos al fármaco (activados) y de la posología de este.

El reconocimiento por parte de los linfocitos T, que es una piedra angular para las reacciones mediadas tanto por IgE como por linfocitos T, depende de la presentación del fármaco por las células presentadoras de antígenos (ACP) en su molécula HLA y de la unión del correspondiente receptor del linfocito T (TCR) situado en los linfocitos T CD4⁺ o CD8⁺. De nuevo, la haptización del péptido que se presenta puede estar implicada, pero no es un prerrequisito en este caso. El fármaco también puede unirse directamente a los receptores inmunitarios (molécula HLA o TCR) y estimular los linfocitos T directamente sin haptización ni procesamiento de una proteína modificada por hapteno. Esta capacidad de unión directa es una característica farmacológica inherente de la mayoría de los fármacos de BPM diseñados para unirse a bolsillos de enzimas

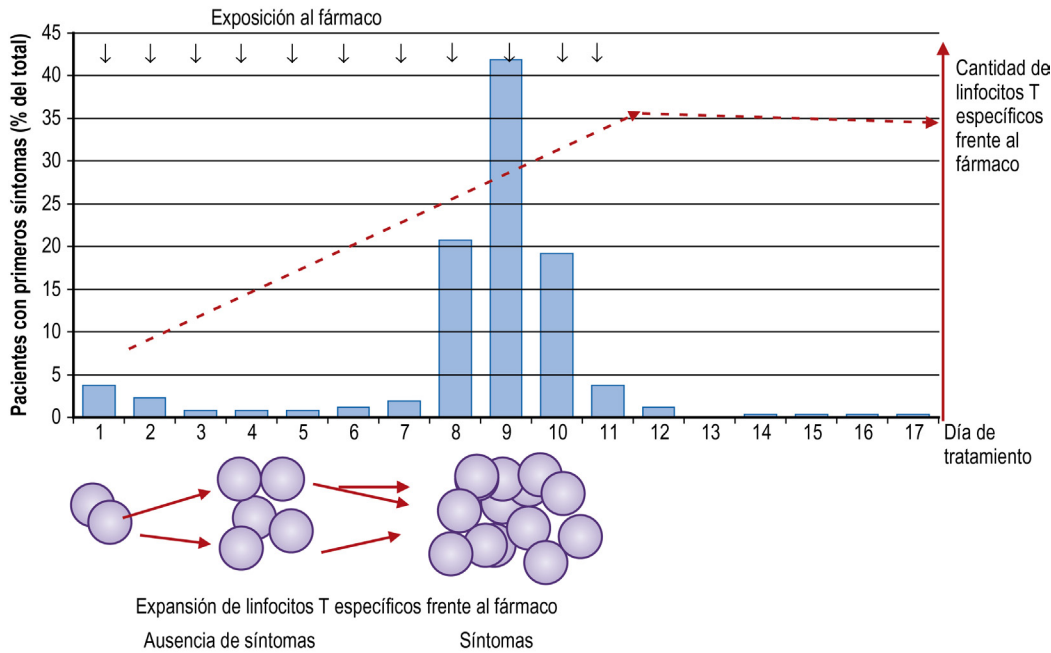


Figura 9-2 Aparición de los primeros síntomas en la hipersensibilidad a fármacos de tipo diferido secundaria a quinolonas (mujeres tratadas con gemifloxacino, principalmente exantemas cutáneos, n = 270; Schmid DA, Campi P, Pichler WJ. Hypersensitivity reactions to quinolones. *Curr Pharm Des.* 2006;12(26):3313-26.)

(p. ej., IECA) y bloquear su función. Este tipo de estimulación inmunitaria a través de interacción farmacológica con receptores inmunitarios (*concepto p-i*) elude los mecanismos de control clásicos de nuestro sistema inmunitario y puede provocar formas graves de hipersensibilidad. Este mecanismo también explica las similitudes clínicas (en ocasiones desconcertantes) con la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH), en la que se aplican los mismos principios inmunológicos de activación directa de los linfocitos T trasplantados por parte de las moléculas HLA del paciente (huésped)⁴.

Además, un sistema inmunitario «preactivado» es propenso a generar una reacción de hipersensibilidad a fármacos, por ejemplo, una infección viral generalizada (VEB o VIH), con su intensa respuesta asociada de linfocitos T, predispone a una hipersensibilidad a medicamentos de tipo diferido, así como a una hipersensibilidad a múltiples medicamentos. Durante o poco después de una reacción de hipersensibilidad grave a fármacos, sobre todo en el SHM/DRESS (v. más adelante), los linfocitos T son muy susceptibles a estímulos por lo demás infraumbrales, y se puede producir una reacción denominada de «exacerbación». En todas estas circunstancias muy estimuladoras, incluso los fármacos sin relación estructural pueden causar reacciones alérgicas.

Por otra parte, un estado de «predisposición orgánica» (p. ej., urticaria crónica, asma, rinosinusitis) con un umbral de reacción local menor también puede causar síntomas clínicos, incluso sin una sensibilización específica de compuesto. Un ejemplo típico es la intolerancia no alérgica a AINE con reacciones cutáneas (exacerbación de urticaria crónica) o con reacciones en las vías respiratorias (rinitis aguda o exacerbación asmática) relacionadas con la intensidad de la inflamación eosinofílica en las vías respiratorias altas y bajas. Se producen rápidamente, en tan solo 15 minutos tras la ingesta oral, son dependientes de la dosis y no requieren una fase de sensibilización. Se basan en el modo de acción de todos los AINE, que interfieren con el metabolismo del ácido araquidónico, lo que acaba produciendo un desequilibrio entre prostaglandinas y leucotrienos. La intolerancia no alérgica a los contrastes radiológicos se debe a su capacidad de activación directa de los mastocitos. Lo más probable es que esto se deba a su alta concentración (sal) y al ritmo de infusión rápido que se requiere para obtener sus características radiográficas óptimas. Una vez más, en este caso no se requiere fase de sensibilización.

La búsqueda a lo largo de una década de un mecanismo específico en las reacciones a medicamentos de tipo no alérgico al final permitió descubrir un único receptor, denominado MRGPRX2 (acrónimo de miembro X2 de receptores acoplados a proteínas G relacionado con Mas) en el ser humano y un Mrgprb2 (miembro b2 de receptores acoplados a proteínas G relacionado con Mas)

en ratones, que son cruciales para una estimulación directa e independiente de la IgE de los mastocitos por algunos fármacos asociados con reacciones sistémicas no alérgicas («seudoalérgicas», «anaflactoides»), como los antibióticos de la familia de las quinolonas y los agentes bloqueantes neuromusculares. Estos fármacos comparten un motivo químico común, que podría ayudar a predecir los efectos secundarios de compuestos futuros⁵. El hecho de que distintos fármacos activen a un único receptor hace que este sea una diana farmacológica atractiva para prevenir las reacciones no alérgicas de intolerancia a medicamentos. Las verdaderas reacciones alérgicas mediadas por IgE son independientes de este mecanismo y no se ven afectadas por él.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS (FENOTIPOS)

Los exantemas cutáneos son un fenómeno frecuente en la práctica clínica. Pueden ser reactivos, por ejemplo, debido a una infección subyacente, inducidos por fármacos o específicos de una enfermedad. Es probable que la historia y la presentación clínica usadas de forma aislada sobreestimen el papel de las alergias a medicamentos en las reacciones cutáneas y se recomienda un estudio alergológico exhaustivo para probar la existencia de un mecanismo alérgico. La mayoría de los pacientes alérgicos a medicamentos (>80%) presentan síntomas cutáneos, sobre todo exantemas maculopapulares. La urticaria aguda también es frecuente. Esta última puede progresar con rapidez a anafilaxia y requiere atención especial. La aparición de prurito palmoplantar intenso, ansiedad y una progresión rápida de los síntomas desde una afectación cutánea a los síntomas circulatorios son signos de alarma de una evolución grave, potencialmente mortal. El tratamiento inmediato con epinefrina intramuscular (0,3-0,5 mg i.m. en la cara lateral del muslo) con el paciente en decúbito supino es la piedra angular de la terapia (v. cap. 13 sobre anafilaxia).

Una preocupación fundamental de los internistas generales es la distinción entre la hipersensibilidad a medicamentos de tipo inmediato y de tipo diferido a partir de la investigación clínica inicial. Aparte de la cronología mencionada previamente de los primeros síntomas, la morfología de los cambios cutáneos es muy útil al respecto: el eritema, urticaria y angioedema son signos típicos de una reacción de tipo inmediato, no son fijos y no se ven afectadas las estructuras epidérmicas (ausencia de descamación y de formación de ampollas). Su aspecto puede cambiar con rapidez (confluencia, bordes) debido al mecanismo patogénico subyacente de vasodilatación con o sin edema tisular. En cambio, la inflamación mediada por linfocitos T de las reacciones de tipo diferido, por ejemplo en el exantema maculopapular, ocasiona un exantema cutáneo menos transitorio que afecta a la epidermis, con descamación o formación de ampollas, así como sensaciones adicionales, además del prurito, como calor o dolor, dependiendo de la extensión de la infiltración tisular.

En la reacción de tipo diferido que implica a los linfocitos T efectores, el exantema cutáneo puede ser solo la punta del iceberg, se debería comprobar la afectación de los órganos internos (hígado, pulmones, riñón), y la magnitud de la eosinofilia sanguínea (>10⁶/l es un buen indicador de infiltración tisular) debería comprobarse al menos una vez. De forma infrecuente, las reacciones alérgicas a medicamentos se limitan a los órganos internos, como la lesión hepática inducida por medicamentos (DILI, de *drug induced liver injury*). Debido a que el reclutamiento y la expansión de los linfocitos T reactivos frente a fármacos tardan varios días, los síntomas pueden comenzar hasta después de 7-10 días de iniciar el tratamiento o incluso después de interrumpir el fármaco(s) responsable(s). En varias formas de alergia a medicamentos, por ejemplo, DRESS o SSJ, los primeros síntomas pueden tardar incluso más de 2 semanas en aparecer. Los signos de alarma en la evaluación inicial de una supuesta reacción de hipersensibilidad de tipo diferido se resumen en la [tabla 9-5](#).

TABLA 9-5 Signos de alarma para la progresión a una forma grave de hipersensibilidad diferida a medicamentos (p. ej., DRESS, SSJ/NET)

Signos y síntomas	Pruebas de laboratorio
Exantema infiltrativo confluyente con progresión a eritrodermia	Eosinofilia sanguínea (>10% y/o >10 ⁶ /l)
Lesiones ampollosas o pustulosas	Presencia de linfoblastos en la sangre periférica
Lesiones cutáneas dolorosas	Hepatitis (elevación de las enzimas hepáticas)
Afectación de las mucosas	Nefritis (creatinina, sedimento urinario)
Signo de Nikolsky positivo (desprendimiento epidérmico después de la tracción lateral de la piel)	Proteínas de fase aguda (elevación de CRP, pero generalmente <100 mg/l)
«Síntomas B» (linfadenopatía, fiebre, malestar)	

TABLA 9-6 desencadenantes frecuentes de reacciones de hipersensibilidad a medicamentos según su presentación clínica (inmediata o diferida)

Tipo inmediato (IgE, intolerancia no alérgica)	Tipo diferido (implicación de linfocitos T)
<1 h, en su mayor parte <15 min	>6 h, en su mayor parte 7-14 días
Antibióticos betalactámicos (penicilina, cefalosporinas) Vancomicina Quinolonas AINE (aspirina, diclofenaco, ibuprofeno) Agentes bloqueantes neuromusculares Contrastes radiológicos Proteínas/péptidos terapéuticos (anticuerpos monoclonales)	Antibióticos (penicilinas, cefalosporina, sulfamidas, quinolonas, minociclina) Anticomociales (carbamazepina, difenilhidantoína, lamotrigina) Alopurinol Sulfasalazina Fármacos contra el VIH (nevirapina, abacavir)

Cualquier fármaco puede estar implicado en una reacción de hipersensibilidad, pero existe una lista bastante constante de fármacos habitualmente responsables con diferencias considerables en lo referente al tipo de reacción (tabla 9-6). Si uno de estos fármacos está implicado, debería interrumpirse de inmediato.

Urticaria y angioedema (tipo inmediato)

Las reacciones a medicamentos mediadas por IgE pueden consistir en anafilaxia aguda o urticaria con o sin angioedema acompañante (fig. 9-3). Esta última es una variante de localización más profunda de urticaria, que afecta sobre todo a los tejidos blandos como los párpados, labios, lengua y tejidos faríngeos o genitales. La urticaria y el angioedema son sobre todo dependientes de histamina y suelen ir acompañados de un prurito intenso, pero son transitorios y su localización suele cambiar con rapidez, al igual que el grado de afectación cutánea. Puede aparecer de forma precoz o tardía durante un tratamiento farmacológico y responde con facilidad a los antihistamínicos.

Exantema maculopapular (EMP) (tipo diferido)

El EMP es la manifestación más frecuente de la hipersensibilidad a fármacos y suele deberse a una hipersensibilidad de tipo diferido mediada por linfocitos T. Una proporción considerable de casos de EMP son de tipo reactivo, debido a una infección subyacente y no están causados por fármacos, o no de forma exclusiva. La interacción entre la estimulación inmunitaria inducida por virus e inducida por el fármaco parece desempeñar un papel importante, sobre todo en los niños, lo que se ilustra por el exantema cutáneo maculopapular patognomónico que aparece después de la ingesta de aminopenicilinas en una infección por VEB (fig. 9-4).

Como dato interesante para la práctica clínica diaria, hay indicaciones de que las erupciones cutáneas debidas a hipersensibilidad a medicamentos difieren de las formas reactivas en cuanto a su patrón de distribución. En los exantemas cutáneos alérgicos por medicamentos, las superficies de flexión de las extremidades proximales se ven afectadas en primer lugar y con mayor intensidad, mientras que suelen estar respetadas en los exantemas reactivos. Esto podría concordar con una interacción inmunológica de los fármacos o sus metabolitos, así como con mecanismos de direccionamiento cutáneo de los linfocitos T y con factores locales como la fricción, la temperatura cutánea local y, posiblemente, la distribución de las glándulas ecrinas. Esto explicaría la distribución típica de las erupciones alérgicas por medicamentos en las axilas, el área genital y las nalgas; este fenómeno aún no se comprende por completo y es objeto de investigación. Sin embargo, este patrón de distribución típico podría ser útil en la práctica clínica diaria, en especial a la hora de tomar decisiones urgentes a la cabecera del paciente o en la consulta (fig. 9-5).

Las formas extremas de esta distribución típica en las flexuras de los exantemas cutáneos alérgicos son el exantema intertriginoso y flexural simétrico relacionado con medicamentos (SDRIFE, por sus siglas en inglés, denominado previamente «síndrome del babuino») y la pustulosis exantematosa generalizada aguda (PEGA). El SDRIFE está bastante limitado a las superficies de flexión y las nalgas. La PEGA presenta el mismo patrón de distribución en sus primeras etapas, pero después suele diseminarse por todo el cuerpo. Suelen diagnosticarse en el momento debido a su aspecto típico y distintivo. En el SDRIFE, las lesiones cutáneas de las flexuras tienen un aspecto maculopapular típico, mientras que en la PEGA se observan pústulas estériles diseminadas y los pacientes pueden tener fiebre y una leucocitosis sanguínea muy marcada (en ocasiones con eosinofilia). Las mucosas no se ven afectadas. En la prueba epicutánea con parche se pueden observar una reacción pustulosa similar a nivel local (fig. 9-6).

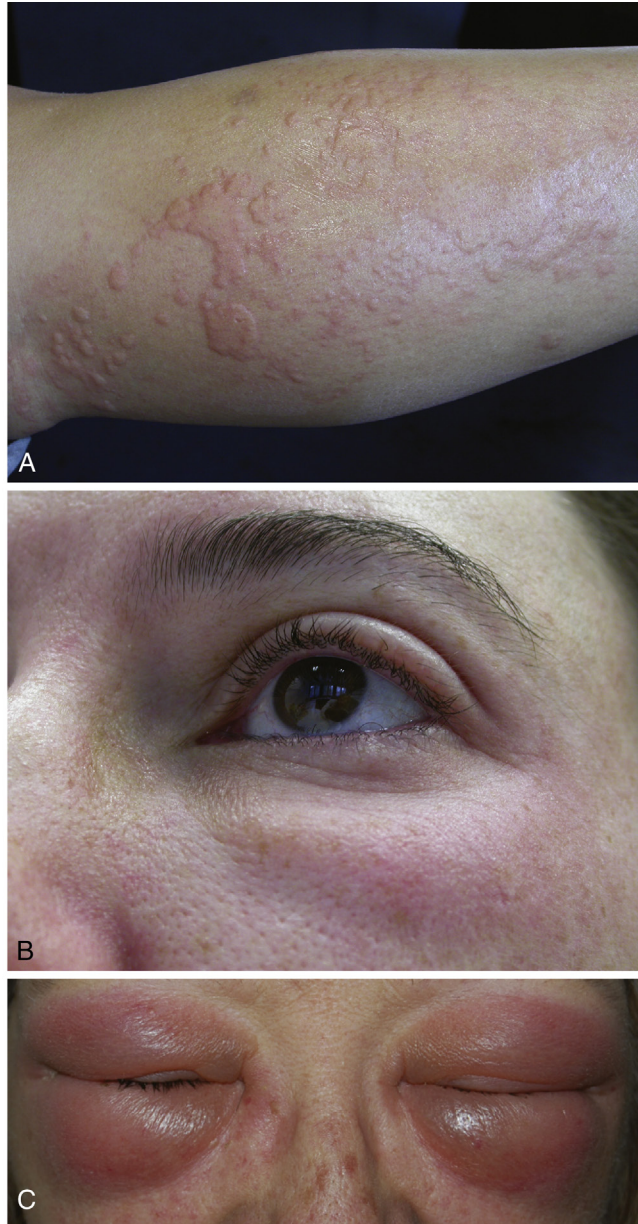


Figura 9-3 A. Urticaria. B, C. Angioedema leve y grave.

Erupciones fijas medicamentosas (tipo diferido)

Esta forma benigna y bastante infrecuente de hipersensibilidad a medicamentos se caracteriza por lesiones cutáneas mediadas por mecanismos inmunitarios que aparecen como máculas o placas anulares, en ocasiones con ampollas, de color rojizo-pardo o rojo oscuro. Sus señas diagnósticas son la hiperpigmentación residual después de la curación y una recidiva rápida en el sitio previamente afectado tras la reexposición. Se recomienda utilizar glucocorticoides tópicos, incluso de forma profiláctica, si se requiere un tratamiento repetido con el mismo fármaco.

Dermatitis exfoliativa (síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica) (tipo diferido)

Las formas más graves de las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos de tipo diferido implican la muerte generalizada de los queratinocitos y la consiguiente formación de ampollas cutáneas (fig. 9-7). Se trata del síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o de la necrólisis epidérmica tóxica (NET), dependiendo de la extensión de la afectación cutánea: SSJ <10% de



Figura 9-4 Exantema maculopapular.



Figura 9-5 Distribución típica en las flexuras del exantema alérgico por fármacos (A) a diferencia del exantema reactivo asociado a infecciones (B, C).

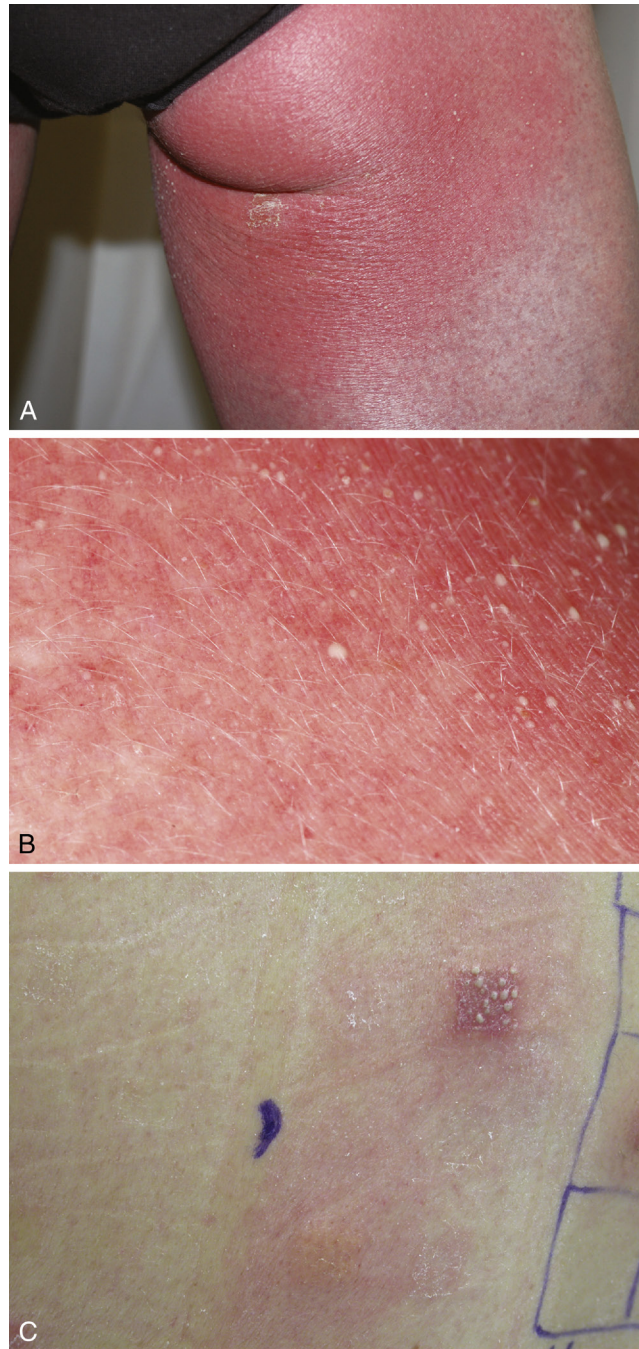


Figura 9-6 A. Pustulosis exantematosa generalizada aguda (PEGA) con pústulas estériles típicas (B) que pueden reproducirse en las pruebas cutáneas (C).

desprendimiento cutáneo; NET >30% de desprendimiento cutáneo. La forma intermedia, con un 10-30% de desprendimiento cutáneo se denomina síndrome de solapamiento SSJ/NET. Son infrecuentes (1:100.000 para el SSJ; 1:1.000.000 para la NET) y, según el European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions (RegiSCAR), se asocian con una mortalidad elevada (SSJ, 13%; NET, 39%; solapamiento SSJ/NET, 21%).

El SSJ/NET debe diferenciarse del eritema exudativo multiforme (EEM), que también puede tener una ampolla central, pero se debe sobre todo a una infección viral, suele ser recidivante y afecta a pacientes más jóvenes (promedio de edad, 24 años). Las causas principales del SSJ/NET son los fármacos (tabla 9-7), que, globalmente, parecen diferir en frecuencia dependiendo de las diferencias en cuanto a dotación genética. La mayoría de las reacciones comienzan en las

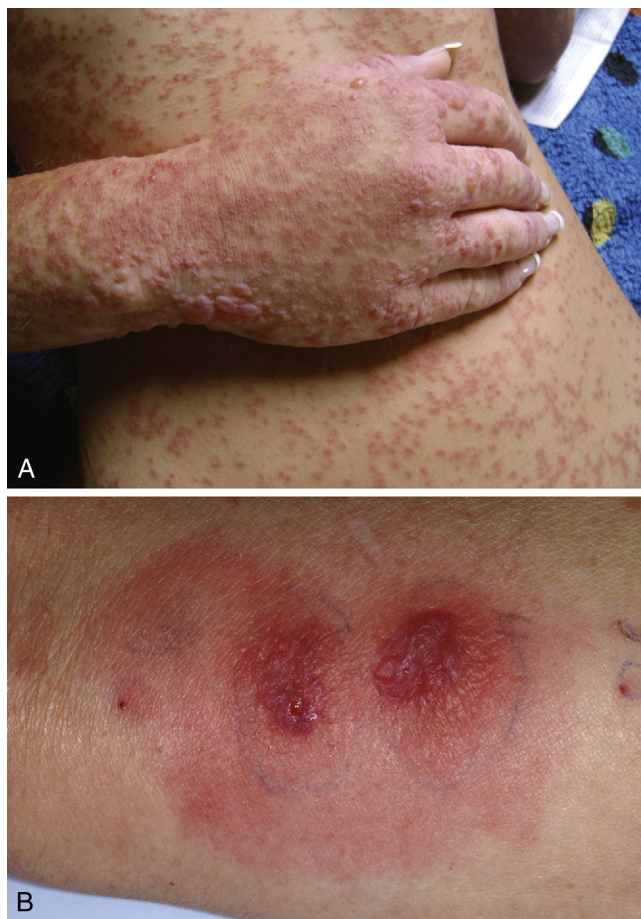


Figura 9-7 Formación de ampollas en un área cutánea exantemática como signo precoz del síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), que puede progresar a una necrólisis epidérmica tóxica (NET). De nuevo, puede reproducirse en las pruebas cutáneas (B).

TABLA 9-7 Fármacos que provocan reacciones graves cutáneas o sistémicas de tipo diferido

Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)	Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET)	Exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)[†]
Aminopenicilinas	Alopurinol*	Carbamazepina*
Cefalosporinas	Difenilhidantoína	Difenilhidantoína
Pristinamicina	Carbamazepina*	Lamotrigina
Celecoxib	Lamotrigina	Minociclina
Quinolona	Cotrimoxazol (SMX)	Alopurinol*
Diltiazem	Nevirapina	Dapsona*
Terbinafina	Barbitúricos	Sulfasalazina
Macrólidos	AINE (oxicams)	Cotrimoxazol (SMX)
		Vancomicina
		Abacavir ^{*†}

Lista incompleta: los desencadenantes más frecuentes aparecen en **negrita**.

*El tipo de reacción podría estar determinado por la presencia de un alelo HLA concreto.

[†]Las reacciones sistémicas inducidas por abacavir se clasifican fuera del DRESS; suelen carecer de eosinofilia y afectan preferentemente a los aparatos respiratorio y digestivo.

5 primeras semanas de tratamiento (el promedio de inicio de los síntomas es de alrededor del día 17). Los factores de riesgo importantes son la infección por el VIH (recuentos bajos de CD4/CD8), la enfermedad renal y las enfermedades autoinmunitarias sistémicas activas.

El SSJ/NET puede desarrollarse a partir de una lesión inicial con bastante rapidez: las máculas iniciales de color púrpura-rojizo pueden volverse dolorosas, lo que es un signo de mal pronóstico. En 12-24 horas, se observan las primeras ampollas y el signo de Nikolsky se vuelve positivo (desprendimiento epidérmico por la tracción lateral de la piel; v. [tabla 9-5](#)). La interrupción del tratamiento farmacológico en esta fase del SSJ podría evitar una progresión adicional a una forma más grave de desprendimiento cutáneo (NET). Las mucosas (boca, genitales) están afectadas, con formación de ampollas, así como con una queratoconjuntivitis purulenta con formación de sinequias, que requieren cuidados oculares intensivos para evitar una lesión ocular permanente.

Como regla básica, cualquier exantema que afecte a las superficies mucosas o conlleve ampollas requiere una suspensión inmediata del medicamento y a menudo precisa hospitalización ([fig. 9-7](#)).

Si no hay ningún fármaco implicado o si los que se usan no se asocian a la aparición de SSJ/NET, también debe descartarse que se trate de un pénfigo paraneoplásico (no un pénfigo vulgar). Estas formas de desprendimiento cutáneo y mucoso asociado a cáncer no se pueden distinguir clínicamente ni por la histología convencional del SSJ/NET inducidos por medicamentos. Por tanto, siempre que existan dudas, se debería estudiar una biopsia cutánea del área afectada mediante inmunofluorescencia (IF) directa para demostrar o descartar un depósito intercelular de inmunoglobulinas (autoanticuerpos contra proteínas desmosómicas). En caso de positividad, se deben realizar análisis de confirmación y una búsqueda ampliada de un tumor maligno subyacente. Se recomienda consultar con un dermatólogo experimentado.

Reacciones farmacológicas sistémicas: síndromes de hipersensibilidad grave a medicamentos (tipo diferido)

Se sabe que algunos fármacos provocan una enfermedad sistémica grave, con fiebre, linfadenopatía, hepatitis potencialmente grave y diversas formas de exantema asociado con la tumefacción facial típica ([tabla 9-7](#)). Algunos pacientes también presentan colitis, pancreatitis o enfermedad pulmonar intersticial. Más del 70% de los pacientes tienen una eosinofilia sanguínea marcada ($>1,5 \times 10^6/l$) y se observan linfoblastos ($>2\%$) en la fórmula sanguínea. En las últimas décadas, este síndrome ha recibido muchos nombres. Los más utilizados han sido síndrome de hipersensibilidad (inducida) a medicamentos (SHM o SHiM) y exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

Hay que destacar que el SHM/DRESS puede comenzar hasta 10 semanas después del inicio del tratamiento, a menudo después de un incremento de dosis, tras lo que puede persistir y recidivar durante muchas semanas o meses, incluso después de suspender el fármaco responsable. El cuadro clínico se parece a una infección viral generalizada (p. ej., infección aguda por VEB), de la que puede distinguirse habitualmente por su marcada eosinofilia sanguínea. Muchos pacientes tienen tumefacción facial y algunos presentan signos de un síndrome de fuga capilar. Dado que el cuadro clínico es bastante llamativo y la enfermedad tiende a persistir, a pesar de interrumpir todos los fármacos, muchos pacientes no se diagnostican adecuadamente o en el momento preciso. También puede haber una intolerancia persistente a otros fármacos distintos desde el punto de vista químico, lo que da lugar a reacciones de exacerbación (p. ej., paracetamol) semanas o meses después de interrumpir el tratamiento farmacológico inicial, lo que añade más confusión. El tratamiento suele requerir dosis elevadas de corticoides, en particular si la hepatitis es grave. La interrupción de **todos** los fármacos es la medida terapéutica fundamental y requiere un cierto valor en los pacientes en estado crítico, que a menudo reciben tratamiento en una unidad de cuidados intensivos. La mortalidad es de alrededor del 10% y algunos pacientes pueden requerir incluso un trasplante hepático urgente para salvar la vida.

Se ha demostrado que, en muchos pacientes con este síndrome, se puede encontrar virus herpes humano tipo 6 circulante durante la 3.^a o 4.^a semana de la enfermedad, seguido de un aumento de la concentración de anticuerpos IgM contra el VHH 6. Otras publicaciones han documentado la reactivación de la infección por citomegalovirus (CMV). Por tanto, a semejanza del VIH, donde la activación celular también puede potenciar la producción de virus, una estimulación inmunitaria inducida por medicamentos, como en el SHM/DRESS, puede reactivar de algún modo estos virus herpes linfotrópicos latentes, que después se replican y posiblemente contribuyen a la evolución crónica y a la intolerancia farmacológica persistente de los pacientes

afectados. Los médicos que utilizan anticomiciales deberían estar familiarizados con este síndrome, pues se produce en alrededor de 1:3.000 pacientes tratados con esta clase de fármacos.

Lesión de órgano aislado inducida por fármacos (tipo diferido)

Los fármacos pueden inducir una hepatitis aislada (DILI, del inglés *drug induced liver injury*) o una nefritis intersticial aislada, como las penicilinas, inhibidores de la bomba de protones y quinolonas. En la nefritis intersticial inducida por fármacos, en ocasiones pueden detectarse eosinófilos en la orina, incluso sin eosinofilia sanguínea. En menos ocasiones, se observan enfermedades pulmonares intersticiales (nitrofurantoína), pancreatitis aislada, fiebre o eosinofilia sanguínea como el único síntoma de una alergia a medicamentos.

Aspectos pediátricos en la alergia a medicamentos

Los niños también pueden desarrollar hipersensibilidad a medicamentos. Si los síntomas son agudos (urticaria, angioedema, anafilaxia), se recomienda realizar un diagnóstico cuidadoso y una evitación estricta, pues las reacciones mediadas por IgE son potencialmente mortales. La sensibilización a medicamentos puede persistir hasta la edad adulta.

La urticaria o los exantemas maculopapulares de inicio diferido son mucho más frecuentes. En esta situación, a pesar de su presentación clínica típica, los estudios de provocación, por ejemplo con antibióticos betalactámicos, pueden mostrar solo una tasa baja de reproducibilidad (<10%). Las infecciones virales pueden ser un (co)factor importante en muchos de estos exantemas cutáneos. Las pruebas cutáneas intradérmicas y las pruebas posteriores de provocación son negativas en la mayoría de los casos. Lo más probable es que esto se deba a la falta de cofactores. Se debería plantear la realización de una evaluación alergológica en los niños que desarrollen síntomas más graves. En las formas más leves, se puede intentar directamente una reexposición. Si se tolera, puede ayudar a reducir el sobrediagnóstico de «alergia a la penicilina», que es frecuente y motiva un uso innecesario de antibióticos alternativos de segunda línea. Además, durante la fase aguda, se ha descrito una alta tasa de éxito con resolución espontánea de los exantemas por ampicilina en los niños, a pesar de la continuación del tratamiento⁶.

EVALUACIÓN DEL PACIENTE, DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico correcto de las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos depende en gran medida de la realización de una anamnesis cuidadosa, prestando especial atención a la exposición previa a medicamentos, la vía de administración, la duración actual del tratamiento y la dosis (tabla 9-8), así como a la cronología y el tipo de reacción, complementado con unos hallazgos físicos y de laboratorio compatibles. Los diagnósticos diferenciales, como las reacciones vasovagales, disfunción de las cuerdas vocales o reacciones de pánico deben descartarse, en especial en la anafilaxia. Los cofactores como el calor, el alcohol o el ejercicio también pueden desempeñar un papel relevante en estas reacciones agudas.

Durante la fase aguda de una reacción de hipersensibilidad a medicamentos, se recomienda:

1. Medir la *triptasa sérica* en un plazo de entre 15 minutos y 3 horas después del inicio de la reacción en el caso de una sospecha de *reacción de tipo inmediato* mediada por IgE para demostrar la implicación de los mastocitos. La triptasa es una enzima estable específica de los mastocitos y las muestras se pueden mantener a temperatura ambiente durante al menos 2 días y a 2-8°C durante al menos 5 días antes del análisis (se puede almacenar a largo plazo a -20°C).

TABLA 9-8 Ejemplo de documentación cronológica de ingesta de medicamentos

Sustancia	Dosis diaria/vía	Inicio	Fin
Amoxicilina/ácido clavulánico	4 × 2,2 g i.v.	10/11/2014	17/11/2014
Amoxicilina/ácido clavulánico	3 × 2,2 g i.v.	18/11/2014	02/12/2014
Levofloxacino	2 × 500 mg oral	5/12/2014	16/12/2014
Rifampicina	1 × 600 mg oral	5/12/2014	Activo
Piperacilina/Tazobactam	3 × 4,5 g i.v.	16/12/2014	Activo

2. Se debe determinar la *concentración de las enzimas hepáticas*, la *CRP* y la *fórmula leucocitaria* (eosinofilia, linfoblastos) para definir la gravedad de una *reacción de tipo diferido* mediada por linfocitos T sospechada.

En la mayoría de los casos, la anamnesis y la exploración física por sí solas no bastan para establecer el diagnóstico. Las pruebas de provocación en una gran serie de pacientes con antecedentes de alergia a medicamentos en su mayor parte leve han puesto de manifiesto que menos del 20% son alérgicos en la actualidad a los fármacos previamente causantes del cuadro. Entre las explicaciones posibles, hay que citar la presencia de cofactores en el momento de la reacción, como infecciones u otras enfermedades concurrentes, así como la disminución con el tiempo de la sensibilidad al fármaco responsable. Para realizar una evaluación más precisa de la alergia actual, los pacientes con una anamnesis compatible con alergia a medicamentos deberían evaluarse mediante pruebas diagnósticas adicionales para establecer un diagnóstico más definitivo.

En las reacciones de *tipo inmediato*, los pacientes con anafilaxia repetitiva o exposiciones múltiples (cirugía con anestesia general, pacientes hospitalizados), una evaluación alergológica exhaustiva podría revelar un culpable habitual, como el látex, los desinfectantes (clorhexidina), colorantes o excipientes de fármacos solubles.

Las pruebas cutáneas (p. ej., pruebas de punción cutánea, intradérmicas y epicutáneas/de parche) con el fármaco responsable y, en caso de positividad, con fármacos que puedan tener reactividad cruzada y con otros alternativos, son el elemento fundamental de la evaluación alergológica (fig. 9-8). Las pruebas cutáneas intradérmicas deberían leerse a los 20 minutos (tipo inmediato) y después de 24 horas (tipo diferido). Todas las pruebas cutáneas deberían posponerse durante al menos 4 semanas (tipo inmediato) o 6-12 semanas (tipo diferido), para evitar realizarlas durante un período refractario en el que las células inmunitarias implicadas no han recuperado su reactividad completa. Por desgracia, la sensibilidad de las pruebas comienza a disminuir 6 meses después de la fase aguda de la reacción. Sin embargo, la reacción de tipo diferido mediada por linfocitos T aún podría ser detectable más de 20 años tras la reacción. Además, incluso en condiciones óptimas, la sensibilidad de las pruebas cutáneas es baja, pero esto se ve contrarrestado por una buena especificidad, es decir, las pruebas cutáneas positivas son casi siempre relevantes, mientras que las pruebas negativas no descartan un mecanismo alérgico y deben interpretarse con cautela. Recientemente se han publicado unas directrices para



Figura 9-8 Prueba cutánea intradérmica.

la estandarización de los procedimientos de pruebas cutáneas y la concentración no irritativa para dichas pruebas por el grupo de interés de alergia a fármacos de la European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), con la intención de armonizar el procedimiento de prueba⁷.

Aparte de las pruebas cutáneas, la serología (IgE específica del fármaco) y las pruebas celulares, como la prueba de activación de los basófilos (*basophil activation test*, BAT) para la hipersensibilidad de tipo inmediato y el test de transformación linfocitaria (TTL) sobre todo para la hipersensibilidad diferida, complementan el arsenal diagnóstico alergológico. Una vez más, estas pruebas no deberían realizarse en las primeras semanas tras la reacción, debido a la posible anergia de los tipos celulares implicados. La combinación de todos los métodos de prueba disponibles (pruebas cutáneas, serología, TTL, BAT) permite identificar el fármaco responsable en la mayoría de los pacientes (alrededor del 70%).

El diagnóstico definitivo de una alergia a medicamentos en ocasiones requiere la realización de una prueba de provocación, durante la que se administran dosis gradualmente crecientes del fármaco responsable. Esta prueba está estandarizada solo para las reacciones de tipo inmediato y únicamente debería realizarse por personal experimentado en un entorno apropiado. Se debe obtener el consentimiento informado del paciente antes del procedimiento. La dosis de inicio debería ser de entre 1:10.000 y 1:100 de la dosis terapéutica, con un incremento secuencial de la misma cada 30 minutos (i.v.) o 60 minutos (v.o./s.c.). La prueba de provocación suele poder completarse en 1 día, con un máximo de 3-5 dosis incrementales y un período de observación de 2 horas tras la provocación para los pacientes con antecedentes de reacción de tipo inmediato. Las pruebas de provocación no deberían realizarse si se produjo una reacción aguda en las 4-8 semanas previas, si se están usando antihistamínicos o corticoides orales, o si hay signos activos de enfermedad subyacente, como urticaria, asma no controlada (es decir, volumen espiratorio máximo en 1 segundo [VEMS] <70% del teórico), o enfermedad cardíaca, renal, hepática o infecciosa no controlada. Se recomienda incluir un placebo para eliminar los resultados falsos positivos en los pacientes con reacciones en gran medida subjetivas, pero pocas veces se realiza en la práctica clínica.

Para las reacciones de tipo diferido, las pruebas de provocación no están estandarizadas y difieren significativamente entre los diversos centros. Algunos centros continúan el tratamiento después de haber alcanzado la dosis plena hasta completar el período necesario para la reacción inicial en las reacciones de tipo diferido. Esto puede durar días o semanas, en concreto para un período de tratamiento completo. La reexposición, incluso con dosis progresivas, está contraindicada en pacientes con antecedentes de SSJ/NET, SHM/DRESS, PEGA, o afectación grave específica de órgano.

CLASES FARMACOLÓGICAS DE INTERÉS ESPECIAL

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Los AINE son los desencadenantes típicos de urticaria aguda y angioedema, así como de exacerbaciones de rinitis y asma⁸. Se pueden identificar dos patrones clínicos específicos: hasta el 30% de los pacientes con urticaria crónica (como enfermedad subyacente) presentan una reacción de *exacerbación* tras la ingesta de distintos AINE como reacción de intolerancia no alérgica clásica dependiente de la dosis. En cuanto la urticaria remite, esta intolerancia desaparece. Esto también se produce en los pacientes con rinitis crónica y/o asma, en los que al tomar AINE se desenmascara un desequilibrio subyacente de prostaglandinas-leucotrienos (v. también «Patogenia y etiología», más atrás). La posibilidad de una *reacción verdaderamente mediada por IgE* debe tenerse en cuenta si no hay sensibilidad cruzada, es decir, solo un AINE específico provoca síntomas y los demás se toleran bien. Un ejemplo típico de un fármaco que causa intolerancia no alérgica y reacciones alérgicas verdaderas es el metamizol. La reacción de intolerancia clásica es estrictamente dependiente de la dosis, y las dosis de AINE desencadenantes deberían documentarse.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

Una forma especial de angioedema (AE) sin prurito ni lesiones urticariales asociadas es el inducido por inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Afecta al 0,1-0,7% de todos los pacientes tratados con IECA y suele observarse primero en el contexto de atención primaria. Se trata de una forma de AE independiente de histamina atribuible a la interferencia del IECA con el metabolismo de la sustancia vasoactiva bradicinina. Al igual que sucede con la intolerancia a AINE, la intolerancia a IECA se basa en el modo de acción y no en la estructura química de la molécula de IECA. Por tanto, una vez establecida, se produce con todos los IECA disponibles.



Figura 9-9 Angioedema de la lengua en el angioedema inducido por IECA.

Hay que destacar que los antidiabéticos de la clase gliptina (inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV) no solo bloquean el metabolismo de las incretinas, sino que también «inhiben de forma cruzada» el metabolismo de la sustancia P vasoactiva. En combinación con los IECA (y solo en combinación), las gliptinas incrementan el riesgo y la magnitud del angioedema.

El angioedema inducido por IECA (AEI) puede manifestarse inicialmente después de varios años de un tratamiento bien tolerado sin una causa obvia como un incremento de dosis o un cambio de medicación. El AEI no se correlaciona con el cuadro más frecuente de tos asociada a IECA. Por desgracia, el AEI tiene pocos síntomas prodrómicos en comparación con las sensaciones de hormigueo del angioedema hereditario, o el prurito del angioedema alérgico. Suele progresar muy deprisa, lo que es su característica más crítica y peligrosa. Afecta sobre todo a la lengua, las estructuras faciales y laríngeas; la disartria es un signo precoz que indica afectación laríngea (fig. 9-9). En las primeras horas, todos los pacientes deberían remitirse a un hospital equipado para realizar una intubación y/o traqueotomía de urgencia, hasta que se logre la remisión.

El tratamiento agudo consiste en la suspensión inmediata de todos los IECA y en asegurar la permeabilidad de las vías respiratorias. El único tratamiento etiológico es el antagonista del receptor de bradicinina *icatibant*, que en la actualidad está autorizado solo para el angioedema hereditario, pero ha demostrado una eficacia y seguridad óptimas en un ensayo multicéntrico aleatorizado doble ciego⁹ y en varias series de casos de AEI. Las infusiones del inhibidor de C1 y de corticoides durante la fase aguda del AEI también se han usado en esta indicación, con una eficacia menor. Asimismo se ha aplicado un tratamiento de urgencia con epinefrina (inhalesiones de 1 mg de epinefrina en 1 ml de NaCl al 0,9% utilizando un nebulizador y/o varias dosis de 0,3-0,5 mg por vía i.m. en la cara lateral del muslo en decúbito supino).

Si es necesario un tratamiento antihipertensivo que interfiera con el sistema renina-angiotensina, por ejemplo para la nefroprotección en pacientes diabéticos, suele ser posible cambiar a un antagonista de la angiotensina II o de la renina. Ninguno interfiere con el metabolismo de la bradicinina y/o de la sustancia P.

Betalactámicos

La clase de fármacos de los antibióticos betalactámicos consta de cuatro subclases principales, que se muestran en la figura 9-10.

En los pacientes alérgicos a penicilina, la reactividad cruzada es una preocupación frecuente. Como regla general, las reactividades cruzadas son bastante frecuentes en las subclases mencionadas en la figura 9-10, y suelen basarse en la similitud de la cadena lateral más que en el propio anillo betalactámico. De nuevo, es muy importante distinguir los diferentes tipos de reacción, incluso aunque esta distinción clara aún se aplica de forma inconstante en la literatura. En las reacciones de tipo diferido, las reactividades cruzadas son menos frecuentes porque los linfocitos T reconocen estructuras más grandes y más complejas que las moléculas de IgE. Entre los ejemplos habituales, se encuentra la tolerancia de las cefalosporinas en pacientes alérgicos a la penicilina. La IgE se une a partes más pequeñas del alérgeno, por ejemplo una cadena lateral metilada, por lo que el riesgo de reactividad cruzada con las cefalosporinas es de alrededor del 1-2% en las reacciones de tipo inmediato inducidas por amoxicilina con urticaria y/o anafilaxia. Las primeras

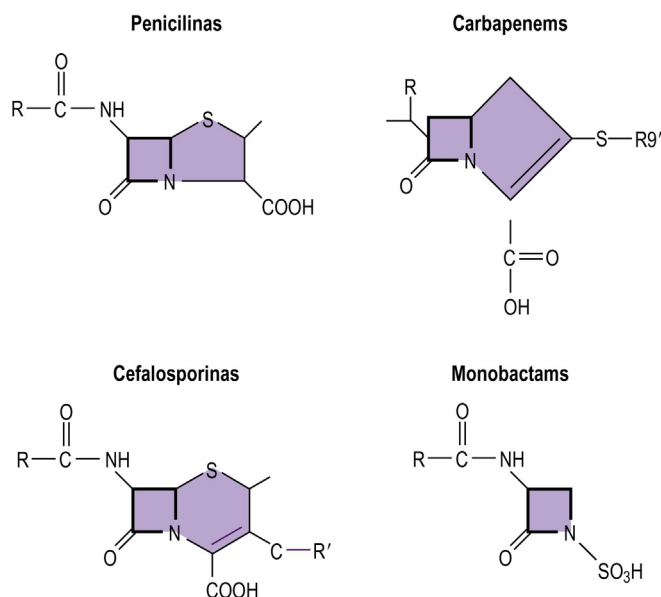


Figura 9-10 Clases de antibióticos betalactámicos.

descripciones sobre las tasas de reactividad cruzada entre las penicilinas y las cefalosporinas de hasta un 10% se debieron con mayor probabilidad a la contaminación de los antibióticos cefalosporínicos con cantidades traza de penicilina. Por tanto, en las reacciones de tipo inmediato a una penicilina, el uso de cefalosporinas requiere una cierta precaución y se debe plantear el empleo de antibióticos alternativos de segunda línea, sin relación estructural. Los carbapenems y monobactams (a excepción del aztreonam en los pacientes alérgicos a ceftazidima) suelen ser seguros en los pacientes alérgicos a penicilina.

En las reacciones de tipo inmediato, el valor predictivo negativo de las pruebas cutáneas intradérmicas con una serie seleccionada de betalactámicos utilizando concentraciones no irritativas (penicilina G, peniciloil polilisina, mezcla determinante menor (MDM), amoxicilina, cefazolina, cefuroxima y ceftriaxona) es elevado y se recomienda realizar una prueba de provocación que es segura y permite confirmar la tolerancia¹⁰.

Contrastes radiológicos

Las reacciones a los contrastes radiológicos (CR) intravasculares se dividen en formas *agudas* (por lo general, durante o inmediatamente después de la exploración) y *diferidas*. Estas últimas suelen basarse en una sensibilización mediada por linfocitos T y las pruebas cutáneas intradérmicas son útiles para el diagnóstico y la definición de las alternativas seguras. Se recomienda una profilaxis con corticoides en los pacientes de riesgo, en especial si ya han experimentado algún episodio de eczema tras un CR. Las reacciones agudas también se denominan anafilactoides, porque pueden tener algunas o todas las características de la anafilaxia, desde la obstrucción de las vías respiratorias altas y bajas al shock hipotensivo. El asma simultánea aumenta el riesgo de reacciones agudas al CR. Desde la introducción de los agentes no iónicos, que en la actualidad son los que se usan de forma casi exclusiva, las reacciones son menos frecuentes. Se cree que la estimulación directa de las células efectoras ricas en histamina (mastocitos, basófilos) por el alto contenido en sal y su rápida aplicación (en forma de bolo) es el mecanismo patogénico subyacente. Por tanto, los agentes no iónicos se consideran más seguros que los agentes iónicos, que se descomponen en partículas cargadas y, por tanto, más estimulantes, cuando entran en el torrente sanguíneo. La posibilidad de prevenir estas reacciones mediante premedicación es un tema que suscita un gran debate entre los radiólogos y los médicos responsables de tratar al paciente¹¹. La evidencia que respalda el uso de fármacos para prevenir reacciones graves a los contrastes es limitada, y las directrices actuales ponen de relieve la falta de evidencia para respaldar la profilaxis, así como la seguridad de los agentes no iónicos.

Agentes biológicos

Los péptidos y proteínas aplicados con fines terapéuticos (denominados agentes «biológicos» o «biofarmacéuticos») se utilizan actualmente sobre todo en el tratamiento antiinflamatorio

y antioncológico. Constituyen el futuro de la medicina farmacéutica, pues la mayoría de los fármacos que están en fase de desarrollo o en proceso de autorización pertenecen a esta nueva clase de medicamentos. Los agentes biológicos suelen interferir directamente con el sistema inmunitario y su proceso de señalización (citocinas, quimiocinas, receptores). Como resultado, sus efectos secundarios difieren significativamente de los fármacos sintéticos como la penicilina y no se pueden explicar solo por una respuesta inmunitaria específica de sustancia mediada por IgE o por linfocitos T. Se ha propuesto una nueva clasificación de las RAM a los agentes biológicos, relacionada, pero claramente distinta a la clasificación de los efectos secundarios observados con fármacos sintéticos. Esta clasificación diferencia cinco tipos distintos: reacciones clínicas debidas a niveles elevados de citocinas (tipo alfa); hipersensibilidad debida a una reacción inmunitaria contra el agente biológico (tipo beta), incluidas las reacciones clásicas mediadas por IgE y linfocitos T; síndromes de desequilibrio inmunitario o de citocinas (tipo gamma); síntomas secundarios a reactividad cruzada de las estructuras diana (tipo delta); y síntomas que no están mediados por mecanismos inmunitarios o de tipo no claro (tipo épsilon), como la retinopatía en pacientes tratados con interferón. Esta clasificación podría ayudar a abordar mejor las diversas características clínicas de estas RAM a los agentes biológicos¹².

Las reacciones agudas relacionadas con la infusión (RAI) son las RAM a los agentes biológicos observadas con más frecuencia, con una incidencia del 0,1-3%. No hay una definición clara de RAI (cronología, síntomas), y la reexposición en condiciones ligeramente modificadas (ritmo de infusión, premedicación) es posible en la mayoría de los casos). Esto no corresponde al cuadro de la anafilaxia mediada por IgE. Por otra parte, se han descrito casos mortales esporádicos de anafilaxia. Aunque las agencias reguladoras y la industria farmacéutica se centran en la inmunogenicidad (anticuerpos anti-fármaco), también deberían tenerse en cuenta otros posibles mecanismos implicados (formación de agregados, sistema del complemento, cascada de la coagulación, liberación de citocinas). Estos mecanismos fisiopatológicos adicionales no están adecuadamente reflejados en la clasificación de Gell y Coombs.

TRATAMIENTO

El tratamiento de las reacciones alérgicas a medicamentos consiste en: 1) identificación mediante la historia y la presentación, así como interrupción de los fármacos con más probabilidad de ser los responsables; 2) introducción del tratamiento necesario de soporte, supresor o para la remisión de los síntomas, y 3) valoración de si el fármaco implicado debería sustituirse y en qué momento. Las reacciones anafilácticas graves deben tratarse con epinefrina parenteral (0,3-0,5 mg i.m., dosis repetidas en la cara lateral del muslo en decúbito supino) como medida terapéutica fundamental (v. cap. 13). Los síndromes exfoliativos, incluidos el SSJ y la necrólisis epidérmica tóxica (NET), así como cualquier exantema medicamentoso que afecte a las superficies mucosas, a menudo requieren hospitalización.

Hay algunas excepciones a la regla de la interrupción inmediata del fármaco. En pacientes con enfermedades potencialmente mortales, como la endocarditis por enterococos, que requieren tratamiento a largo plazo y en dosis altas para lograr la curación, se puede intentar continuar el fármaco durante los episodios aislados de urticaria, prurito generalizado o de exantema maculopapular tardío. La experiencia sugiere que la mayoría de los episodios leves (sin formación de ampollas, afectación de las mucosas o de órganos ni síntomas sistémicos) son autolimitados y remitirán al continuar el tratamiento, siempre que exista una necesidad clínica apremiante para ello. Se pueden emplear antihistamínicos H₁ y corticoides sistémicos/tópicos para suprimir los síntomas, con una monitorización cuidadosa para detectar la presencia de fiebre, eosinofilia sanguínea, proteinuria, artralgias, linfadenopatía y hepatitis. Si aparecen signos o síntomas nuevos, se debe interrumpir el tratamiento de inmediato. Hay que ser muy cuidadoso cuando se continúa el tratamiento con fármacos que son una causa conocida de DRESS (tabla 9-7). Cuando se continúa el tratamiento en pacientes con reacciones de tipo I leves, es obligatorio evitar los lapsos en dicho tratamiento, porque la reintroducción del fármaco después de un período de tiempo puede causar anafilaxia.

Existen tres métodos para administrar una farmacoterapia aceptable para la enfermedad subyacente en caso de alergia confirmada a un medicamento: administración de: 1) un fármaco alternativo no relacionado; 2) usar un fármaco con posible reactividad cruzada, o 3) readministración del fármaco desencadenante.

El método más frecuente es la administración de un fármaco alternativo no relacionado que sea seguro y eficaz para la enfermedad que requiere tratamiento. Para las infecciones ambulatorias más frecuentes, los antibióticos alternativos son una alternativa razonable en los pacientes alérgicos a penicilinas. Se debería prestar una atención cuidadosa a los riesgos del tratamiento de segunda línea, sobre todo al fracaso terapéutico de los antibióticos, así como a la toxicidad y el coste de las pautas alternativas.

La segunda opción en los pacientes con sensibilidad a un medicamento es administrar un fármaco no idéntico, pero con una posible reactividad cruzada con el fármaco responsable. Como regla general, las reactividades cruzadas son bastante frecuentes dentro de una clase farmacológica, como las quinolonas y las penicilinas, pero el riesgo absoluto de reacciones cruzadas es bajo. Si las reacciones a betalactámicos implican un mecanismo de tipo inmediato, las pruebas cutáneas con la alternativa escogida y un aumento lento de la dosis hasta llegar a la dosis estándar de forma progresiva a lo largo de 4-6 horas bajo observación pueden minimizar el riesgo de anafilaxia potencialmente mortal. No se sabe si el incremento gradual de la dosis es eficaz para las reacciones de tipo diferido, porque no se ha estudiado adecuadamente, y debería evitarse por completo en pacientes con SSJ/NET o SHM/DRESS.

La tercera opción en los pacientes con alergia a medicamentos es la readministración del fármaco responsable tras su desensibilización. Si un fármaco causante de alergia es irremplazable o mucho más eficaz que las alternativas, puede que sea necesaria su readministración. La desensibilización solo debería realizarse bajo una supervisión estrecha por parte de un especialista experimentado con este procedimiento en múltiples etapas, idealmente en un contexto hospitalario. Las dosis progresivas del fármaco responsable se administran cada 15-30 minutos en caso de reacciones mediadas por IgE hasta lograr la tolerancia clínica de una dosis terapéutica completa. El procedimiento conlleva un riesgo de reacciones alérgicas agudas, que aparecen en grado leve en el 30-80% de los pacientes alérgicos a penicilina. Cuando se utilizan los procedimientos recomendados, la tasa de éxito es elevada. Sin embargo, se debe evaluar exhaustivamente la relación riesgo-beneficio, pues ha habido casos excepcionales de fallecimiento durante los intentos de desensibilización.

El mecanismo por el que se induce la tolerancia clínica durante la desensibilización a los medicamentos es complejo y puede implicar una estimulación alérgica infraumbral de bajo nivel, de modo que las células implicadas se vuelven «arreactivas» al fármaco responsable. La desensibilización es un proceso activo que depende de la presencia continua del fármaco. Después de alcanzar la dosis terapéutica completa sin incidentes, se debería comenzar de inmediato un tratamiento continuo con monitorización adecuada. Tras suspender el fármaco, el estado de desensibilización suele perderse pasados 2-3 días, y suele ser necesaria una desensibilización repetitiva para ciclos posteriores de tratamiento. Una vez más, esto se ha estudiado mejor en las reacciones de tipo inmediato mediadas por IgE, así como en la intolerancia a AINE, mientras que la desensibilización para las reacciones de hipersensibilidad de tipo diferido aún está en fase experimental¹³.

La premedicación con antihistamínicos y corticoides no se ha estudiado sistemáticamente para la prevención de la anafilaxia mediada por IgE. Se ha descrito su fracaso a la hora de prevenir los episodios anafilácticos graves en muchas publicaciones de casos aislados. La premedicación puede enmascarar los síntomas cutáneos precoces y permitir un incremento de la dosis más rápido de lo recomendable. Los fármacos reintroducidos bajo la protección de los corticoides pueden seguir siendo problemáticos cuando se retiran dichos corticoides. Por estos motivos, no se recomienda el uso habitual de la premedicación cuando se realiza una desensibilización a medicamentos.

Algunas personas son más vulnerables a reacciones de hipersensibilidad predominantemente de tipo diferido, debido a anomalías genéticas o metabólicas, a la exposición frecuente y repetida a fármacos (p. ej., antibióticos en la fibrosis quística) o a ciertos estados patológicos relacionados con disfunción inmunitaria (p. ej., infección por VIH). Estos pacientes son propensos a desarrollar una alergia a medicamentos y es probable que se beneficien de una evaluación exhaustiva y proactiva que documente las sensibilizaciones. La reevaluación continua ayuda a hacer que la lista de fármacos utilizables no quede inaceptablemente restringida. La prevención de las infecciones recidivantes, incluida la vacunación, es un objetivo prioritario en pacientes con múltiples sensibilidades a antibióticos.

Derivación

Cuando existen dudas sobre cuál es el fármaco que ha causado una reacción inmunológica grave, se debería tratar de hacer un diagnóstico definitivo tras la convalecencia del paciente. La participación de un alergólogo minimiza el riesgo de que se produzca otra reacción a medicamentos, sin limitar de forma innecesaria un tratamiento adicional y es especialmente importante en algunos casos:

1. En las formas graves de hipersensibilidad a medicamentos, como la anafilaxia, DRESS, SSJ, NET, etcétera.
2. Si hay múltiples fármacos implicados y/o alguno es irremplazable.
3. Para aclarar los patrones de reactividad cruzada y definir las alternativas seguras si se prevé una reexposición (contrastes radiológicos, agentes bloqueantes neuromusculares, antibióticos).
4. En reacciones repetitivas (p. ej., mastocitosis).
5. Si el paciente necesita que se le tranquilice al respecto.

La experiencia con los fármacos en cuestión, las bases de datos nacionales e internacionales, así como los recursos especializados de internet (un ejemplo excelente para trastornos pulmonares inducidos por fármacos es: www.pneumotox.com) pueden ser útiles para identificar el responsable. El alergólogo también debe tener en cuenta la importancia de la sustancia para el tratamiento del paciente, así como la disponibilidad de alternativas seguras en el contexto individual del paciente y de la enfermedad subyacente. Esto requiere unos conocimientos alergológicos, médicos y farmacológicos más amplios, así como comprender la situación individual del paciente. Esta tarea ambiciosa sólo puede llevarse a cabo mediante una colaboración terapéutica entre el médico de atención primaria, el especialista y el paciente.

Si se identifica el fármaco responsable, se debería recomendar el uso de tarjetas para llevar en la cartera, de cadenas o pulseras de identificación, así como los servicios de registro (p. ej., MedicAlert) a los pacientes que hayan tenido reacciones graves documentadas. La siguiente información debería incluirse y documentarse con claridad:

- Fármaco responsable (nombre genérico y nombre comercial).
- Tipo de reacción (inmediata/diferida, afectación orgánica, gravedad).
- Prueba de sensibilización (solo anamnesis, o por pruebas cutáneas, serología, TTL, BAT).
- Sustancia(s) con reactividad cruzada y alternativa(s) segura(s).

Por último, hay que volver a insistir en el papel de los programas de farmacovigilancia nacional. Todos los médicos deberían documentar cualquier RAM relevante que observen. Los sistemas de notificación electrónica a nivel nacional, como MedWatch (www.fda.gov/Safety/MedWatch), suelen ser de fácil acceso.

CONCLUSIONES

La hipersensibilidad a medicamentos es un fenómeno frecuente, pero a menudo supone un desafío frustrante para la mayoría de los médicos en ejercicio. Debido a que existen pocas pruebas para el diagnóstico inmunológico de la alergia a medicamentos y que requieren una cierta sofisticación para interpretarlas, muchos médicos han concluido que la única opción razonable para estos pacientes es la evitación permanente y total de los supuestos fármacos responsables. En grados extremos, los pacientes con síndromes de hipersensibilidad a múltiples fármacos en ocasiones son abandonados en cierto modo por sus médicos de atención primaria o se les dice que prescindan de todo tratamiento farmacológico.

Una vez se conocen las diferencias entre los efectos secundarios habituales, la alergia a medicamentos y la idiosincrasia, los factores de riesgo de alergia a medicamentos y la farmacoepidemiología de los fármacos sensibilizantes, los médicos pueden proporcionar un tratamiento farmacológico útil a un número sorprendentemente alto de pacientes con alergia a medicamentos. Para los especialistas en alergia e inmunología, la disposición a realizar esta tarea suele recibir el agradecimiento de los demás profesionales, que derivan a los pacientes sensibles a medicamentos y agradecen la ayuda recibida.

El progreso médico en la comprensión y el tratamiento de los estados de hipersensibilidad a medicamentos suele requerir esfuerzos colaborativos de múltiples disciplinas, incluidas la inmunología básica, farmacología, toxicología, genética, bioquímica, patología y epidemiología. Las elevadas tasas de morbilidad y los altos costes asociados con la hipersensibilidad a medicamentos hacen que este grupo de trastornos sean una prioridad destacada para la inversión futura en investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Suh DC, Woodall BS, Shin SK, et al. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1200-5.
2. *Bircher AJ. Drug hypersensitivity. *Chem Immunol Allergy* 2014;100:120-31.
3. *Cheng CY, Su SC, Chen CH, et al. HLA associations and clinical implications in T-cell mediated drug hypersensitivity reactions: an updated review. *J Immunol Res* 2014;2014:565320.
4. *Hausmann O, Schnyder B, Pichler WJ. Drug hypersensitivity reactions involving skin. *Handb Exp Pharmacol* 2010;196:29-55.
5. *McNeil BD, Pundir P, Meeker S, et al. Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nature* 2015;519(7542):237-41.
6. Caubet JC, Eigenmann PA. Diagnostic issues in pediatric drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12(4):341-7.
7. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013;68(6):702-12.
8. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2013;68(10):1219-32.
9. *Bas M, Greve J, Stelter K, et al. A randomized trial of icatibant in ACE-inhibitor-induced angioedema. *N Engl J Med* 2015;372(5):418-25.
10. Pichichero ME, Zagursky R. Penicillin and cephalosporin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112(5):404-12.
11. Tramèr MR, von Elm E, Loubeyre P, et al. Pharmacological prevention of serious anaphylactic reactions due to iodinated contrast media: systematic review. *BMJ* 2006;333(7570):675.
12. *Pichler WJ. Adverse side-effects to biological agents. *Allergy* 2006;61(8):912-20.
13. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity – a consensus statement. *Allergy* 2010;65(11):1357-66.

La bibliografía clave está precedida de un asterisco.

Urticaria y angioedema sin habones

Clive E.H. Grattan y Sarbjit S. Saini

ESQUEMA DEL CAPÍTULO

<p>INTRODUCCIÓN Y PERSPECTIVA HISTÓRICA</p> <p>DEFINICIONES Y CLASIFICACIONES</p> <p>Urticaria</p> <p>EPIDEMIOLOGÍA</p> <p>HISTORIA NATURAL Y PRONÓSTICO</p> <p>ASOCIACIONES PATOLÓGICAS</p> <p>Autoinmunidad</p> <p> Infecciones</p> <p>Urticaria desencadenada por alérgenos</p> <p>Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)</p> <p> Neoplasias malignas</p> <p>PATOGENIA Y ETIOLOGÍA</p> <p>Características histopatológicas cutáneas</p> <p>Patogenia</p> <p> Hipótesis autoinmunitaria</p> <p> Mastocitos cutáneos</p> <p> Basófilos sanguíneos</p> <p>ENFOQUE DIAGNÓSTICO</p> <p>Anamnesis</p> <p>Exploración física</p>	<p>Pruebas de laboratorio</p> <p> Urticarias inducibles</p> <p>Enfermedades similares a la urticaria</p> <p> Diagnóstico diferencial</p> <p>Enfermedades sistémicas</p> <p>TRATAMIENTO DE LA URTICARIA</p> <p>Principios generales</p> <p>Tratamientos de primera línea</p> <p>Tratamientos de segunda línea (dirigidos)</p> <p> Inhibidores de la vía de los leucotrienos</p> <p> Corticoides orales</p> <p> Otros tratamientos de segunda línea</p> <p>Fármacos de tercera línea (inmunomoduladores)</p> <p>Consideraciones especiales</p> <p> Urticaria y angioedema en la infancia</p> <p> Urticaria en el embarazo</p>
---	---

CONCEPTOS CLAVE

- La urticaria es una enfermedad que se caracteriza por la presencia de habones pruriginosos, angioedema o ambos. Puede ser aguda o crónica, dependiendo de la duración de todo el episodio.
- La urticaria aguda se produce en el 20% de la población y puede asociarse a una alergia a medicamentos o alimentaria, o a una infección. Por definición, es autolimitada y suele resolverse en 2-3 semanas.
- La urticaria crónica se produce hasta en el 1% de la población. Se define por la presencia de enfermedad continua durante ≥ 6 semanas. Todos los casos pasan por una fase aguda. La mayoría tiene una urticaria crónica espontánea. Su causa suele ser difícil de identificar en la clínica, pero los estudios de investigación indican que hasta un tercio de los pacientes tienen autoanticuerpos funcionales que liberan histamina a partir de los basófilos y los mastocitos en el laboratorio (urticaria autoinmunitaria), y un pequeño número parece deberse a una infección subyacente.
- Alrededor del 25% de los pacientes con urticaria crónica tienen un desencadenante externo reproducible para sus lesiones cutáneas, aunque la causa de su enfermedad sigue siendo desconocida. En estos pacientes, el diagnóstico es de urticaria inducible.
- Para controlar la urticaria hay que tratar la causa (si se puede identificar), minimizando los factores agravantes que empeoran la enfermedad espontánea, evitando los desencadenantes

RESUMEN

La urticaria es una enfermedad de los mastocitos que se caracteriza por la presencia de habones, angioedema o ambos. Puede ser espontánea, inducible o mixta. La urticaria espontánea crónica puede ser autoinmunitaria o idiopática. La causa de las urticarias inducibles se desconoce, aunque los agentes desencadenantes pueden definirse por las pruebas de provocación. Se deberían utilizar antihistamínicos H1 no sedantes para todos los tipos de urticaria. En los pacientes con urticaria espontánea crónica que no respondan a antihistamínicos H1 puede plantearse el uso de fármacos inmunosupresores o de omalizumab (anti-IgE).

PALABRAS CLAVE

Angioedema
Antihistamínicos H1
Autoanticuerpos funcionales
Brdicininina
Histamina
Inmunosupresores
Omalizumab
Urticarias espontáneas e inducibles

inductores y controlando los síntomas con antihistamínicos H₁ no sedantes, hasta que se produzca la remisión natural de la enfermedad.

- En pacientes en quienes los antihistamínicos sean ineficaces, o en aquellos con dependencia de los corticoides orales para aliviar los síntomas, se pueden probar varias estrategias antiinflamatorias o inmunomoduladoras, con una monitorización cuidadosa de su toxicidad. Varios estudios recientes muestran que el anticuerpo monoclonal omalizumab (anti-IgE) puede ser muy eficaz para la urticaria espontánea crónica y para otras urticarias inducibles refractarias al tratamiento.

INTRODUCCIÓN Y PERSPECTIVA HISTÓRICA

La urticaria es frecuente y afecta a personas de cualquier edad. En este capítulo, se usan los términos *urticaria crónica idiopática (UCI)* y *urticaria crónica espontánea (UCE)* de forma estrictamente equivalente, y el término «UCE» se ha empleado en todo el texto, siguiendo las últimas directrices internacionales¹. Una de cada cinco personas presentarán un episodio de urticaria a lo largo de su vida; la forma espontánea crónica de la enfermedad afecta hasta al 1% de la población general en un momento dado², pero la prevalencia de todos los tipos de urticaria crónica será mayor. Debido a la similitud de los síntomas de urticaria crónica con los que se observan en pacientes que presentan reacciones alérgicas a medicamentos o alimentos, la afección suele hacer que se busque una causa ambiental (y evitable). En la mayoría de los casos, no se puede identificar ninguna causa, y la enfermedad se trata controlando los síntomas y evitando los desencadenantes.

DEFINICIONES Y CLASIFICACIONES

Urticaria

La afección se caracteriza por la aparición de unos habones rosados, pruriginosos y de corta duración, que desaparecen con rapidez sin dejar marcas. Los habones son tumefacciones superficiales de la dermis. El angioedema es una tumefacción más profunda de la dermis o del tejido subcutáneo que puede producirse de forma aislada o con habones. Las tumefacciones del angioedema son pálidas, mal definidas, dolorosas en lugar de pruriginosas, y suelen tardar más de un día en desaparecer. Afectan a la piel y los tejidos submucosos. La urticaria *aguda (UA)* se define por una duración de la enfermedad inferior a 6 semanas, mientras que la urticaria *crónica (UC)* suele definirse por la presencia de urticaria la mayoría de los días de la semana durante un período igual o superior a 6 semanas. Alrededor del 40% de los pacientes con UC tienen episodios asociados de angioedema, mientras que en el 10% el angioedema es la manifestación principal.

La UC puede subclasificarse utilizando varios criterios. En alrededor del 25% de los pacientes con UC, en vez de tumefacciones espontáneas, las lesiones cutáneas obedecen a un desencadenante externo; esta forma del trastorno solía denominarse «urticaria física», pero actualmente se prefiere el término *urticaria inducible*¹. Las urticarias inducibles incluyen los subtipos de urticaria física, colinérgica y por contacto. Estos casos se clasifican según las características del estímulo desencadenante (tabla 10-1). En el 75% restante de los casos, no se puede identificar ninguna causa externa ni un desencadenante físico; por consiguiente, esta afección se ha denominado históricamente «urticaria crónica idiopática (UCI)». Sin embargo, en la actualidad se prefiere el término *urticaria crónica espontánea (UCE)*, porque no implica ninguna inferencia sobre la etiología y sirve para distinguir a los pacientes con la presentación habitual de urticaria crónica de los que tienen urticarias inducibles. Algunas directrices y expertos identifican un subgrupo de pacientes con UCE que presentan una etiología autoinmunitaria, basándose en la evidencia serológica de autoanticuerpos funcionales dirigidos contra la IgE o el receptor de alta afinidad de IgE (observados en el 30-40% de los pacientes) y en una evidencia circunstancial sólida de presentar una enfermedad autoinmunitaria, la urticaria crónica autoinmunitaria (UCA). La UCE sin evidencia de etiología autoinmunitaria ni infecciosa sigue considerándose idiopática. Por tanto, los pacientes pueden tener una urticaria crónica idiopática espontánea o autoinmunitaria espontánea, pero no ambas.

TABLA 10-1 Urticaria física: subtipos, desencadenantes y procedimientos de prueba

Trastorno	Factor desencadenante	Descripción de la prueba
Dermografismo sintomático (urticaria facticia)	Fricción, rascado, presión	Una fricción suave de la piel con la punta de un lápiz, un depresor lingual o un dermatógrafo a ≤ 36 g/mm ²
Urticaria por presión diferida	Aplicación de presión de 30 min a 12 h antes del inicio	Colocación de un cabestrillo en el hombro con un peso de 7 kg durante 15 min; el paciente registra los síntomas durante 24 h o se mantiene un dermatógrafo a 100 g/mm ² en el hombro durante 70 s
Urticaria colinérgica	Elevación de la temperatura corporal con el ejercicio, el agua caliente, una emoción intensa o alimentos especiados	Ejercicio con una bicicleta estática durante 15 min después del inicio de la sudoración, o calentamiento pasivo de un brazo a 42 °C con un baño caliente o con la inmersión corporal total Evidencia de reacción a antígenos del sudor
Urticaria por contacto con frío	Exposición de la piel al aire frío, a objetos fríos o a líquidos fríos	Prueba del cubito de hielo durante 5 min en el brazo Prueba del «umbral» de temperatura si está disponible (TempTest)
Urticaria por contacto con calor	Objeto caliente en contacto directo con la piel	Aplicación de un tubo de prueba que contiene agua caliente a 44 °C o uso del TempTest
Urticaria inducida por el ejercicio	Ejercicio	Prueba en cinta de correr o en bicicleta ergométrica
Urticaria acuagénica	Contacto cutáneo con agua a cualquier temperatura	Aplicación de una compresa con agua a 35 °C en el tronco o inmersión en agua durante 10 min
Urticaria solar	Exposición de la piel a la luz del sol de una longitud de onda específica	Exposición de la piel a UVA, UVB o luz visible
Urticaria vibratoria	Cortar el césped, montar en bicicleta, exposición a maquinaria vibrante	Plataforma vibratoria mantenida sobre la piel del antebrazo durante 10 min

UVA, ultravioleta A; UVB, ultravioleta B.

EPIDEMIOLOGÍA

Tanto los niños como los adultos pueden adquirir una UC, aunque parece ser más frecuente en adultos; la UCE afecta el doble a las mujeres. El promedio de edad de los pacientes sugiere que la afección suele comenzar en la 3.^a-5.^a décadas de la vida. La coexistencia de un diagnóstico de enfermedad atópica en pacientes con UC parece ser solo ligeramente mayor que en la población general.

HISTORIA NATURAL Y PRONÓSTICO

La UC es un trastorno autolimitado en casi todos los pacientes, aunque no es infrecuente que persista durante años. Las estimaciones sobre la duración de la enfermedad son variables, pero en un estudio se indicó que el 50% de los pacientes mejoran en 6 meses, un 20% en 3 años, otro 20% en 5 años, y sólo en un 8% el cuadro dura más de 10 años³.

El angioedema, la autoinmunidad tiroidea, la hipertensión y el aumento de la gravedad de la enfermedad se han identificado como factores asociados con una duración más prolongada de la enfermedad.

ASOCIACIONES PATOLÓGICAS

Autoinmunidad

Se ha confirmado una asociación de la UCE con la enfermedad tiroidea autoinmunitaria en muchas publicaciones, desde que se describió por primera vez en 1983. La asociación es particularmente sólida (30%) en pacientes que tienen anticuerpos liberadores de histamina en sangre. Otros trastornos autoinmunitarios también son más prevalentes en la urticaria espontánea crónica que en la población general. Además, se observa una mayor expresión del antígeno

leucocítico humano (HLA) de clase II DR en personas con UCE y, en particular, en aquellas con evidencia de autoanticuerpos funcionales en suero.

Infecciones

Se han publicado revisiones sobre el tema de las infecciones y la UC⁴. Se ha propuesto una relación entre las infecciones y la UC, pero es difícil de demostrar. La infección gástrica por *Helicobacter pylori* se ha estudiado ampliamente, pero los datos son contradictorios. Las infecciones virales y bacterianas piógenas de las vías respiratorias superiores se asocian con urticaria aguda, sobre todo en los niños. Algunas series pediátricas sugieren que una infección se asocia con la enfermedad o está relacionada posiblemente con el antibiótico usado para tratarla, aunque suele ser lo primero. Se puede observar una urticaria aguda en las primeras etapas de la infección por virus de la hepatitis A, B y C, pero existe poca evidencia sobre una asociación causal con la UC.

Previamente, se recomendaba la realización de estudios de heces exhaustivos para descartar los parásitos como causa de urticaria. Varios patógenos, como *Ancylostoma*, *Strongyloides*, *Filaria*, *Echinococcus*, *Trichinella*, *Fasciola*, *Schistosoma mansoni* y *Blastocystis hominis*, se han asociado con la UCE. Es probable que los estudios de las heces para detectar parásitos solo sean relevantes en personas con antecedentes de viajes recientes a áreas endémicas y, a menudo, con eosinofilia periférica. La ingestión de pescado contaminado con *Anisakis simplex* también puede causar urticaria en pacientes presensibilizados.

Urticaria desencadenada por alérgenos

Los pacientes que presentan anafilaxia desencadenada por alimentos, fármacos y otros agentes o situaciones, a menudo presentan síntomas cutáneos antes de 30 minutos; tales alérgenos pueden considerarse una causa directa de urticaria (v. caps. 9 y 12). Algunos alimentos, como las fresas y los tomates, pueden causar erupciones cutáneas sin una base alérgica clara. El contacto cutáneo con frutas crudas, algunos alimentos y aeroalérgenos en un huésped alérgico puede desencadenar una erupción urticarial aguda.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Los AINE, como la aspirina, el ibuprofeno y el naproxeno, son de uso común y pueden desencadenar urticaria de forma aguda o agravar una UCE preexistente. Esta reacción se relaciona con la inhibición de la ciclooxigenasa por estos agentes. La frecuencia descrita de las exacerbaciones inducidas por AINE de la enfermedad cutánea oscila del 25% al 50%. En algunos pacientes afectados, el período de sensibilidad a la aspirina finaliza cuando se resuelve la urticaria. También se ha descrito una variabilidad genética del gen del receptor de prostaglandina E₂ subtipo EP4 en la UCE con intolerancia a la aspirina.

Neoplasias malignas

En estudios más antiguos, se describió la posibilidad de que la UC pudiese deberse a una neoplasia maligna subyacente. La cuestión de si los pacientes con UC tienen mayor riesgo de neoplasias malignas no se ha resuelto de forma concluyente. Dos grandes estudios han abordado esta cuestión y han llegado a conclusiones opuestas. En el primer estudio, 1.155 pacientes suecos con UC fueron seguidos en un departamento académico de dermatología durante un promedio de 8,2 años. La incidencia de cáncer durante el período de observación se comparó con el número esperado de cánceres según el Registro de cáncer sueco, lo que proporcionó un riesgo relativo de 0,88 (intervalo de confianza del 95%, 0,61-1,12)⁵. En el segundo estudio, en una cohorte de 12.720 pacientes taiwaneses se diagnosticó una UC a partir de un registro nacional de cáncer. El porcentaje de neoplasias malignas diagnosticadas en esta cohorte en un período de seguimiento medio de 5 años se comparó con las tasas esperadas. La razón de incidencia estandarizada de los pacientes con UC fue de 2,2 (intervalo de confianza del 95%, 2,0-2,4)⁶. Los pacientes más jóvenes parecían tener un mayor riesgo de neoplasias malignas hematológicas, incluido el linfoma.

PATOGENIA Y ETIOLOGÍA

Características histopatológicas cutáneas

El estudio histopatológico de una lesión de urticaria mostrará la presencia de mastocitos cutáneos que se han desgranulado en la dermis, así como un infiltrado leucocítico perivascular compuesto por

linfocitos, eosinófilos, neutrófilos y también basófilos que han migrado a la lesión cutánea. Tanto los mastocitos como los basófilos liberan histamina y otros mediadores inflamatorios (p. ej., prostaglandinas, leucotrienos, citocinas y cininas) al activarse, que pueden causar vasodilatación local, prurito y tumefacción en la piel. La histamina parece ser un mediador central, como sugiere la presencia de prurito como síntoma clínico destacado y la respuesta satisfactoria a los antihistamínicos H₁.

Los conocimientos actuales sobre los papeles de los eosinófilos, linfocitos y neutrófilos en la patología de la enfermedad son limitados. Un predominio de neutrófilos en la biopsia de la lesión cutánea, lo que constituye la característica definitiva de *urticaria neutrofilica*, debería hacer que se busquen enfermedades sistémicas asociadas, como el síndrome de Schnitzler, una enfermedad de Still de inicio en la edad adulta, el lupus eritematoso sistémico (LES) y los síndromes febriles autoinflamatorios hereditarios. Los estudios de otras vías inmunitarias implicadas en la UCE se han centrado sobre todo en los linfocitos T y en las citocinas séricas circulantes. Se ha observado un incremento de las concentraciones de IL-6 y de proteína C reactiva (CRP) en el suero de pacientes con UC y sensibilidad a AINE (demostrada por la provocación con aspirina), lo que respalda el concepto de que un incremento de los marcadores inflamatorios refleja una enfermedad urticarial. Entre las características inmunitarias en pacientes con UCE refractaria al tratamiento con antihistamínicos en dosis altas, en comparación con los pacientes respondedores a la histamina, hay que citar una mayor basopenia, un mayor volumen plaquetario medio, así como niveles mayores de CRP y del componente C3 del complemento sérico, que son características de una inflamación de bajo grado y de activación plaquetaria. Varios estudios sugieren que la vía extrínseca de la coagulación está activada en la UC asociada a un aumento de la concentración del dímero D (un producto de la degradación de la fibrina) y de los fragmentos de la protrombina.

Patogenia

De las diversas teorías relativas a la patogenia de la UCE, ninguna se ha demostrado de forma concluyente. La mayoría de los estudios han estudiado la teoría autoinmunitaria de la enfermedad y las pruebas serológicas para establecer la autoinmunidad. Otras teorías implican la existencia de anomalías en los mastocitos y basófilos cutáneos. Una serie limitada de datos sobre otras causas, como infecciones crónicas, proporciona un cierto respaldo a mecanismos patogénicos adicionales.

Hipótesis autoinmunitaria

Se cree que el 30-40% de los pacientes con UCE tienen una enfermedad autoinmunitaria provocada por autoanticuerpos inmunoglobulina G (IgG) patogénicos contra la IgE o la subunidad α del receptor de IgE de alta afinidad que activa inmunológicamente los mastocitos y los basófilos (fig. 10-1). La evolución de la teoría autoinmunitaria (fig. 10-2) se remonta a la década de 1980, cuando se describió la presencia de un factor sérico que podría provocar una respuesta inmediata de habón rojo con la reinyección intradérmica en más del 50% de los pacientes con UCE. Esto se denominó prueba cutánea de suero autólogo (*autologous serum skin test*, ASST). Sin embargo, una reacción ASST positiva también se ha descrito en personas con enfermedad alérgica de la vía aérea y en personas sanas de un grupo control, lo que suscita dudas sobre su especificidad en la UCE.

De forma paralela a los primeros estudios con ASST, se detectaron anticuerpos IgG no funcionales dirigidos contra la región Fc de la IgE mediante un inmunoanálisis, seguido de un estudio en el que se demostró que los anticuerpos IgG con propiedades de anti-IgE en sueros de pacientes con UCE podrían liberar histamina de los basófilos de donantes sanos. Con posterioridad, se identificaron autoanticuerpos IgG con especificidad contra la cadena alfa del receptor de IgE de alta afinidad (anti-Fc ϵ RI α) como el principal factor sérico responsable de la actividad de liberación de histamina (*histamine releasing activity*, HRA) en los basófilos⁷. Las primeras publicaciones sugirieron que la HRA y las reacciones ASST disminuían con la remisión de la enfermedad. Los estudios subsiguientes mostraron que la IgE del suero de pacientes con UCE también podía liberar histamina a partir de fragmentos de prepucio neonatal que contenían mastocitos (que se consideran las células efectoras principales de la UC). Los inmunoanálisis que detectan autoanticuerpos funcionales y no funcionales han demostrado la presencia de anti-Fc ϵ RI α en otras enfermedades y en controles sanos. Hasta el momento, no se ha desarrollado ningún análisis sencillo y reproducible para detectar autoanticuerpos funcionales en la UCE para su uso en la práctica clínica rutinaria. Esto ha dificultado la realización de estudios sobre la epidemiología, las asociaciones patológicas y la determinación de la relevancia terapéutica de los autoanticuerpos liberadores de histamina en la UCE. El concepto de urticaria autoinmunitaria aún es motivo de debate.

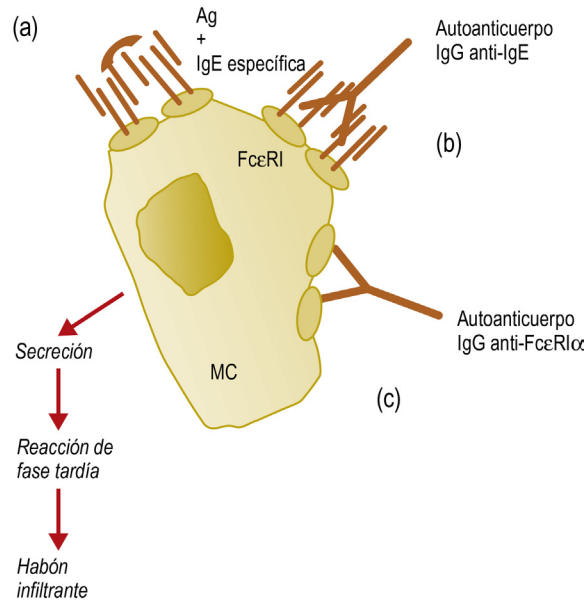


Figura 10-1 Diagrama de los distintos modos de activación de los mastocitos (MC) en la patogenia de la urticaria. (a) Antígeno que forma puentes cruzados con IgE. (b) Anticuerpo IgG anti-IgE, que aparece en el 5-10% de los pacientes con UCE. (c) Anticuerpo IgG anti-receptor de IgE dirigido contra la subunidad α (Fc ϵ RI α), que aparece en el 40% de los pacientes con UCE. IgE, IgG, inmunoglobulinas E y G. (Modificada de Kaplan AP, Greaves M. *Pathogenesis of chronic urticaria. Clin Exp Allergy* 2009; 39:777-787.)

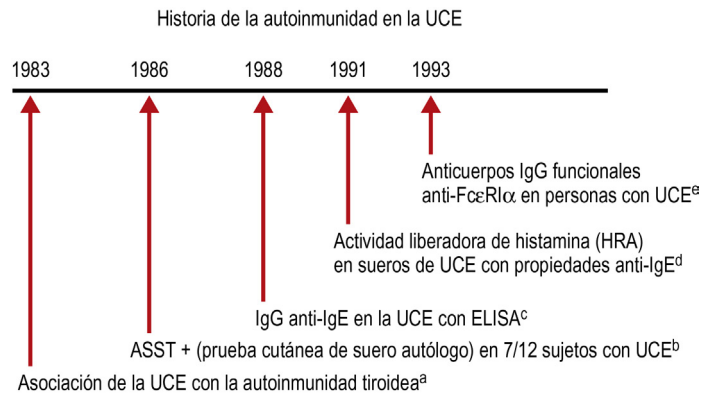


Figura 10-2 Secuencia temporal de la formulación de una teoría autoinmunitaria en la urticaria crónica espontánea (UCE). ELISA, análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas; IgE, IgG, inmunoglobulinas E y G. (Modificada de (a) Leznoff A, Josse RG, Denburg J y cols. *Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. Arch Dermatol* 1983; 119:636-640. (b) Grattan CEH, Wallington TB, Warin RP, Kennedy CTC, Bradfield JW. *A serological mediator in chronic idiopathic urticaria – a clinical, immunologic and histological evaluation. Br J Dermatol* 1986; 114:583-90. (c) Gruber BL, Baeza ML, Marchese MJ y cols. *Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. J Invest Dermatol* 1988; 90:213–217. (d) Grattan CE, Francis DM, Hide M y cols. *Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. Clin Exp Allergy* 1991; 21:695-704. (e) Hide M, Francis DM, Grattan CE y cols. *Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. N Engl J Med* 1993; 328:1599-604.)

Mastocitos cutáneos

La desgranulación de los mastocitos es un acontecimiento crucial en el desarrollo de las lesiones en la urticaria, y la concentración de histamina está aumentada en las biopsias de piel. Sin embargo, hay que subrayar que el número de mastocitos en el tejido conjuntivo en pacientes con UC (mastocitos positivos para quimasa y triptasa) no está aumentado en la piel con lesión ni en la piel sin lesión en comparación con la piel de personas sanas del grupo control. De forma similar, la concentración sérica total de triptasa (que es un parámetro indirecto del número total de mastocitos en el cuerpo) sólo está ligeramente elevada en personas con UC, en comparación con personas sanas y con atopia, pero dentro del rango normal.

Basófilos sanguíneos

Se ha identificado un papel de los basófilos sanguíneos en la patogenia de la UC. Desde la década de 1960, se sabe que el número de basófilos circulantes en la UCE está disminuido. Esta basopenia se relaciona con la presencia de HRA sérica. En la década de 1970, dos grupos de investigadores demostraron que los basófilos sanguíneos de pacientes con UC tenían una menor capacidad de liberar histamina después de la activación del receptor de IgE. Las respuestas del receptor de IgE de los basófilos sanguíneos en pacientes con UCE se han dividido en dos fenotipos de basófilos: UCE respondedores y UCE no respondedores. Estos dos fenotipos funcionales son estables en la enfermedad activa, son independientes de la presencia de factores séricos autoinmunitarios y también reflejan diferencias en algunas características clínicas. Además, la menor liberación de histamina de la respuesta de los basófilos tiende a normalizarse cuando la enfermedad remite. Los estudios de biopsias cutáneas mediante tinciones específicas de los basófilos han proporcionado evidencia de la presencia de basófilos en tejidos cutáneos con lesión y sin lesión, lo que no se ha observado en la piel sana. El grado de basopenia se correlaciona con la gravedad de la enfermedad y puede reflejar el reclutamiento de los basófilos sanguíneos a las lesiones cutáneas, mientras que la basopenia remite cuando lo hace la UCE. En conjunto, esta evidencia sugiere que en la UC existe una alteración de la función y del tráfico del receptor de IgE de los basófilos.

ENFOQUE DIAGNÓSTICO

Se han publicado directrices basadas en la evidencia sobre el enfoque diagnóstico y el tratamiento de la UC¹.

Anamnesis

Se debería determinar la duración de los síntomas cutáneos para clasificar una urticaria como aguda o crónica, así como los detalles de las características y la presencia de otras lesiones. Los habones suelen ser pruriginosos y las molestias pueden ser lo bastante graves como para alterar el trabajo, la escolarización o el sueño, con una alteración significativa de la calidad de vida. Cualquier área corporal puede verse afectada, pero especialmente las áreas de compresión cutánea por la ropa (p. ej., cinturones) o las áreas de fricción cutánea. Los pacientes cuyos síntomas se han resuelto pueden tener dificultades para describir las lesiones de urticaria de forma detallada y, en estos casos, la revisión de cualquier fotografía de dichas lesiones puede ser útil. La duración de una lesión individual puede ser útil para distinguir la UC de la urticaria vasculitis. En la UCE, los habones suelen durar menos de 24 horas y no hay modificaciones residuales del área cutánea, mientras que en la urticaria vasculitis las lesiones suelen durar varios días y pueden desarrollar hematomas. Por el contrario, los habones de la urticaria inducible (a excepción de la urticaria por presión diferida, que dura hasta un día) desaparecen en una hora, lo que puede resultar muy útil para la anamnesis (fig. 10-3)



Figura 10-3 La secuencia temporal de aparición de los habones es útil para el diagnóstico de los distintos patrones de urticaria crónica («reloj de la urticaria»). UPD, urticaria por presión diferida.

El prurito de la UC suele ser más intenso por la noche. Los pacientes refieren también síntomas más graves durante períodos de estrés y pueden presentar otros problemas emocionales. Los pacientes a menudo sospechan alergias alimentarias, pero pocas veces se confirman. Los pseudoalérgenos o sustancias químicas en los alimentos (histamina, salicilatos naturales, aditivos, especias y alcohol) se han relacionado con la UCE, pero parece que agravan una enfermedad establecida en lugar de causarla. Las dietas restringidas durante un período de prueba de 3 semanas seguido de una reintroducción escalonada pueden ayudar a los pacientes con esta afectación. La aspirina u otros AINE pueden exacerbar la UCE hasta en el 30% de los pacientes y, por lo general, deberían evitarse a menos que exista una indicación específica, como la aspirina a dosis bajas para profilaxis cardiovascular, o dolor intenso. Los patrones de síntomas cutáneos, como la asociación con los ciclos menstruales, deberían determinarse y pueden sugerir otras enfermedades, como la dermatitis por progesterona. Los factores físicos, como la presión, fricción y el calor pueden exacerbar las manifestaciones cutáneas. La presencia (tanto reciente como remota) de signos y síntomas sistémicos, como fiebre, pérdida de peso y artralgias, obliga a realizar más estudios en busca de un posible trastorno subyacente, como lupus sistémico u otra enfermedad autoinflamatoria.

Exploración física

El habón típico es pruriginoso, sobreelevado y eritematoso. Puede presentar una palidez central cuando comienza a aparecer. La lesión puede adoptar varias formas en la UCE y tener un aspecto redondeado, ovalado o serpiginoso. Varias lesiones pueden confluir (fig. 10-4). Los habones del dermatografismo sintomático y de la urticaria colinérgica tienen una morfología característica: los habones del dermatografismo suelen ser lineales, pero pueden formar grandes placas donde se ha rascado la piel (fig. 10-5), mientras que los de la urticaria colinérgica son pequeños, con un centro pálido inicialmente rodeado por un halo rojo, y a menudo se vuelven confluentes (fig. 10-6). La coexistencia de distintos patrones de urticaria crónica es relativamente frecuente, como la urticaria por presión diferida o el dermatografismo con UCE o la urticaria colinérgica y por frío. Si el paciente ya está tomando antihistamínicos H_1 , las lesiones pueden no ser pruriginosas ni sobreelevadas. El diámetro de los habones oscila de unos milímetros a varios centímetros.

El angioedema que afecta a la cara, los labios, la lengua, las extremidades o los genitales puede aparecer con o sin habones en distintos momentos en el mismo paciente (fig. 10-7). El angioedema sin habones obliga a estudiar la existencia de un angioedema hereditario subyacente o de una deficiencia adquirida del inhibidor de la C1 esterasa mediante las pruebas de laboratorio apropiadas, o de un angioedema inducido por medicamentos (como el relacionado con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [IECA]). Sin embargo, el angioedema recidivante que se presenta sin habones representa en la mayoría de los casos un tipo de angioedema idiopático secundario a la liberación de mediadores de los mastocitos, en lugar de deberse a un angioedema inducido por bradicinina.

Pruebas de laboratorio

El diagnóstico de UC se establece clínicamente, basándose en los hallazgos de la anamnesis y la exploración física. No se puede identificar una causa mediante las pruebas de laboratorio

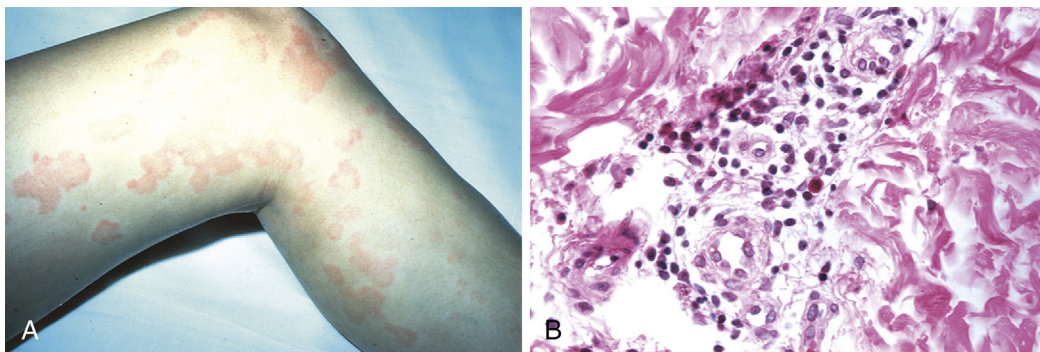


Figura 10-4 A. Lesiones cutáneas típicas en un paciente con urticaria espontánea crónica. B. Hallazgos en la biopsia cutánea de un paciente con urticaria espontánea crónica (tinción con hematoxilina-eosina).



Figura 10-5 Dermografismo sintomático. El inicio se produjo unos minutos después del rascado. (De Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffner JV, eds. *Dermatology*. 3.ª ed. Londres: Saunders; 2012. Por cortesía de Jean L. Bologna, MD.)

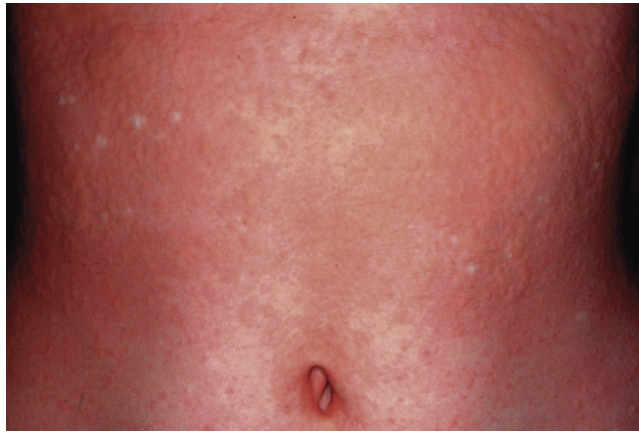


Figura 10-6 Urticaria colinérgica. Habones múltiples y coalescentes en un paciente tras la inmersión en un baño caliente para subir la temperatura central del cuerpo. (De Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffner JV, eds. *Dermatology*. 3.ª ed. Londres: Saunders; 2012. Por cortesía de Clive E. Grattan.)

rutinarias en la mayoría de los adultos y niños con UC, aunque hasta en un tercio de los pacientes con UCE el análisis de liberación de histamina por los basófilos séricos será positivo (si se dispone de esta prueba) y alrededor del 50% de los niños y adultos tendrán un resultado positivo en la prueba cutánea de suero autólogo (ASST). Las directrices actuales no recomiendan la ASST como prueba rutinaria porque su relevancia es incierta^{1,8}. Aunque los resultados de las pruebas de laboratorio pocas veces son anormales, las declaraciones de consenso recomiendan un número limitado de pruebas; se ha sugerido la realización de un hemograma completo con fórmula leucocítica para evaluar la presencia de eosinofilia asociada a una infección parasitaria, la determinación de CRP o velocidad de sedimentación globular (VSG) para detectar una enfermedad reumática o un síndrome autoinflamatorio subyacente, así como la determinación de autoanticuerpos tiroideos con concentración de la tirotropina (TSH) debido a la asociación conocida entre la UCE y la tiroiditis autoinmunitaria. Los resultados de estas pruebas de laboratorio son normales en la mayoría de los pacientes que no presentan signos ni síntomas de enfermedad sistémica. En un metaanálisis sobre los hallazgos de las pruebas realizadas a pacientes con UC, en el que se incluyeron 29 estudios clínicos y más de 6.000 casos, no se observó ninguna asociación entre el número de pruebas solicitadas y los diagnósticos alcanzados. Se encontró una enfermedad subyacente en el 1,6% de los casos evaluados (105 de 6.462), que fue, por orden de frecuencia: vasculitis cutánea (60 casos), enfermedad tiroidea (17 casos), enfermedad del tejido conjuntivo (16 casos), LES (7 casos) y paraproteinemia (3 casos)⁹. Las pruebas para detectar infecciones crónicas (como las causadas por hepatitis viral o *H. pylori*) pocas veces son de utilidad, aunque pueden ser más relevantes en aquellas partes del mundo donde dichas enfermedades son prevalentes. Se puede intentar la suspensión de los fármacos sospechosos de



Figura 10-7 La tumefacción es más profunda que en los habones típicos y puede afectar a las superficies mucosas. Obsérvese la tumefacción de los labios y la región periorbitaria, así como la ausencia de eritema. (De Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffner JV, eds. *Dermatology*. 3.ª ed. Londres: Saunders; 2012.)

ser los desencadenantes (como los antiinflamatorios no esteroideos, AINE), o su sustitución por otra clase de compuestos.

La utilidad del análisis de autoanticuerpos tiroideos se relaciona con la idea de identificar una asociación subyacente con una etiología autoinmunitaria de UCE, aunque actualmente no hay evidencia de que la autoinmunidad tiroidea pueda considerarse un sustituto de la presencia de autoanticuerpos funcionales. Sin embargo, en caso de resultado positivo, se puede advertir a los pacientes del posible riesgo de desarrollar hipo o hipertiroidismo a lo largo de la vida. En las urticarias físicas específicas, las pruebas de provocación, como derretir un cubito de hielo sobre una lámina fina de polietileno aplicada en el antebrazo durante 5 minutos o el TempTest (Moxie, GmbH) para la urticaria por contacto con frío, o una prueba de esfuerzo para la urticaria colinérgica, pueden ser útiles para confirmar las sospechas diagnósticas (tabla 10-1). Las pruebas de provocación para las urticarias inducibles son relativamente sencillas de realizar en un contexto ambulatorio, pero se requiere una cierta experiencia y habilidad para interpretar los resultados. Además, hay un riesgo pequeño, pero importante, de inducir anafilaxia con la prueba de esfuerzo en la urticaria colinérgica o en la anafilaxia inducida por ejercicio. Las pruebas de punción cutánea con alérgeno tienen un escaso valor en la UCE, salvo en los raros casos en los que existe una historia muy sugestiva de desencadenantes alérgicos, o en los niños muy pequeños en quienes se sospechan alergias alimentarias, y carecen de utilidad para las urticarias inducibles provocadas por desencadenantes físicos. Cuando también existe dermatografismo, es de esperar una alta tasa de resultados falsos positivos. Las pruebas alérgicas para la IgE específica pueden ser importantes en la urticaria aguda cuando se sospecha que la causa es un alérgeno alimentario, en la urticaria por contacto inmunológica (p. ej., debida al contacto con una proteína animal o vegetal) y en la anafilaxia inducida por alimentos y por ejercicio cuando, antes del ejercicio, el individuo ha ingerido un alimento al que estaba sensibilizado; por ejemplo, la gliadina omega-5 (un tipo de gluten presente en el trigo, cebada, avena y centeno) o los camarones pueden actuar como cofactor con el ejercicio para precipitar la anafilaxia.

Se debería realizar una *biopsia cutánea* si se sospecha una urticaria vasculitis o si el paciente no responde a los tratamientos habituales. El lupus eritematoso sistémico (LES) es un diagnóstico diferencial importante, porque la urticaria y la urticaria vasculitis son unas de las manifestaciones

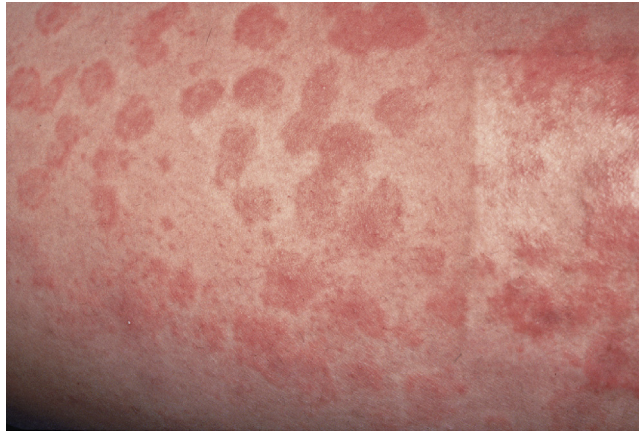


Figura 10-8 Urticaria vasculitis. Las lesiones se parecen a las de la urticaria espontánea, pero duran más tiempo y pueden dar lugar a un hematoma. Hallazgo casual en el sitio de un injerto cutáneo de un donante. (De Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffner JV, eds. *Dermatology*. 3.^a ed. Londres: Saunders; 2012. Por cortesía de Jean L. Bologna, MD.)

cutáneas descritas en el LES. La urticaria vasculitis debería tenerse en cuenta cuando los habones sean dolorosos en lugar de pruriginosos, si duran más de 48 horas o si dejan cambios de pigmentación residual (fig. 10-8). La presencia de una gran cantidad de neutrófilos en biopsias de anexos cutáneos sin vasculitis apunta a una posible enfermedad autoinflamatoria, como el síndrome de Schnitzler, una enfermedad rara caracterizada por un exantema urticarial crónico y fiebre periódica, elevación de la VSG, gammapatía IgM, leucocitosis, así como dolor óseo y articular (en ocasiones, con inflamación articular). También se puede asociar en menos casos con pérdida de peso, malestar, fatiga, prurito, linfadenopatía y hepatoesplenomegalia.

Urticarias inducibles

Las urticarias inducibles merecen clasificarse en un grupo distinto, en función de su desencadenante específico y de la corta duración de los ataques, que suele ser menor de una hora, salvo en la urticaria por presión diferida, en la que la tumefacción puede durar un día o más (tabla 10-1). La evidencia disponible sobre los mecanismos subyacentes sugiere que ciertas urticarias físicas dependen de la IgE y pueden transferirse pasivamente a un individuo no afectado, como en la urticaria por contacto con frío, la urticaria solar y el dermatografismo sintomático.

Urticarias inducidas por frío. En la *urticaria inducida por frío*, la exposición al frío provoca con rapidez síntomas de prurito, eritema y tumefacción en el lugar de exposición. Puede que los síntomas sólo aparezcan después del recalentamiento. Las bebidas frías pueden desencadenar síntomas faríngeos. Se han descrito casos de hipotensión y de mortalidad tras la inmersión corporal total en agua fría, aunque por fortuna esto es excepcional. Los diagnósticos alternativos, como la urticaria por contacto con frío secundaria, que presenta crioglobulinemia, deben tenerse en cuenta, así como los síndromes hereditarios por frío familiares, que también suelen manifestarse con signos sistémicos junto con habones no pruriginosos. Las infecciones por hepatitis B y C deberían descartarse en los pacientes con crioglobulinemia.

La *urticaria colinérgica* suele estar relacionada con la elevación de la temperatura corporal central tras un sobrecalentamiento activo o pasivo y se asocia con la aparición de muchos habones papulares coalescentes muy pruriginosos, con o sin angioedema, tras una prueba de provocación mediante baño caliente (fig. 10-6). Una serie reciente de datos sugiere que algunos casos pueden deberse a un autoanticuerpo contra un antígeno del sudor que consiste en una proteína capaz de inducir la desgranulación de los basófilos y los mastocitos mediante IgE específica de antígeno.

Urticaria inducida mecánicamente. Los habones lineales muy pruriginosos que aparecen con rapidez después de un roce suave o rascado ligero de la piel se denominan «dermatografismo sintomático»; se produce una variante no pruriginosa en alrededor del 5% de la población general después del roce cutáneo, lo que se denomina dermatografismo simple. En cambio, la urticaria por presión diferida aparece varias horas después de un estímulo de presión sostenida, con lesiones de urticarias más profundas que pueden parecerse al angioedema (p. ej., debajo de una correa

para el hombro, o de unas botas apretadas). En las muestras para biopsia cutánea de pacientes con urticaria por presión diferida, se puede observar la presencia de neutrófilos y eosinófilos.

Otras urticarias inducibles. La *urticaria solar* se define por la activación de los mastocitos por algunas longitudes de onda de radiación solar. La clasificación de este tipo de urticaria en seis formas diferentes se basa en las longitudes de onda de la radiación solar que están implicadas, o en la identificación de una enfermedad metabólica subyacente, como la protoporfiria. Se ha intentado la exposición repetida a la longitud de onda desencadenante para desensibilizar a los pacientes con urticaria solar.

La *urticaria acuagénica* es una forma rara de enfermedad en la que aparecen lesiones cuando se contacta con el agua, con independencia de su temperatura.

Enfermedades similares a la urticaria

Diagnóstico diferencial

Hay varias afecciones que pueden manifestarse con un exantema urticarial pero que son diferentes de la urticaria desde los puntos de vista clínico y patogénico. Entre las posibilidades, hay que citar una reacción a un fármaco o un alimento, infecciones no diagnosticadas como hepatitis o mononucleosis, picaduras de insectos causantes de urticaria papular, la respuesta de habones observada tras la urticaria pigmentosa por fricción (signo de Darier), la urticaria vasculitis, el síndrome autoinflamatorio familiar por frío, los angioedemas hereditarios y adquiridos (no histaminérgicos) y otros síndromes raros, como el de Muckle-Well (SMW; fiebre periódica, escalofríos y artralgias, causado por un defecto del gen NLRP3 [CIAS1], que codifica la proteína criopirina). El SMW tiene una estrecha relación con otros dos síndromes, la urticaria familiar por frío y la enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal, que se relacionan con mutaciones del mismo gen y que se denominan síndromes periódicos asociados a criopirina, el síndrome de Schnitzler, el síndrome de Gleich (angioedema episódico con eosinofilia) y el síndrome de Wells (dermatitis eosinofílica). Algunas de las entidades que se encuentran con más frecuencia se describen a continuación, por categoría etiológica.

Enfermedades sistémicas

Las enfermedades sistémicas también pueden asociarse a erupciones urticariales. Los signos y síntomas asociados pueden consistir en fiebre, artralgias, artritis, variación del peso, dolores óseos y linfadenopatía. La urticaria vasculitis suele cursar con cifras de complemento normales, en cuyo caso suele limitarse a la piel, o bien con un nivel bajo del complemento, que suele ser una enfermedad multisistémica. La urticaria vasculitis puede producirse en pacientes con otras enfermedades inflamatorias, como el síndrome de Sjögren, además del LES, y requiere la realización de pruebas para descartar otras enfermedades autoinmunitarias. En este contexto, debería plantearse la realización de análisis de anticuerpos antinucleares y del factor reumatoide.

El *síndrome de Schnitzler* es una enfermedad rara que se caracteriza por fiebre periódica, urticaria y gammapatía monoclonal por IgM. Este síndrome se ha descrito en pacientes con una IgM monoclonal o, de forma excepcional, con un componente IgG (gammapatía monoclonal), en quienes se asocia a fiebre, leucocitosis, pérdida de peso, dolor óseo, adenopatía y exantema urticarial. La respuesta intensa y constante a un antagonista del receptor de interleucina-1 (anakinra) implica la participación del inflammasoma (un complejo multiproteico expresado en las células mieloides que es un componente del sistema inmunitario innato) en esta etiología.

El *síndrome hipereosinofílico* es un grupo de trastornos que se caracterizan por la hiperproducción persistente de eosinófilos que infiltran y lesionan los tejidos. Los síntomas cutáneos son un exantema urticarial recidivante y angioedema.

El *síndrome periódico asociado a criopirina* (SPAC) engloba el síndrome autoinflamatorio familiar por frío (SAFF), el síndrome de Muckle-Wells (SMW) y la enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (EIMIN). Se trata de trastornos genéticos raros que se caracterizan por mutaciones del gen NLRP3 (CIAS1). El *síndrome autoinflamatorio familiar por frío* se manifiesta con fiebre periódica, urticaria, leucocitosis, conjuntivitis e hipersensibilidad cutánea tras la exposición al frío. El inicio de los síntomas se produce durante la lactancia en la mayoría de los casos y su gravedad varía entre los individuos y en distintos momentos de la enfermedad. El *síndrome de Muckle-Wells* consta de brotes de urticaria periódicos sin exacerbaciones evidentes por el frío, hipoacusia neurosensorial y amiloidosis que puede causar insuficiencia renal si la

enfermedad no se diagnostica y se trata. La EIMIN es la forma más grave del espectro SPAC y suele debutar en una etapa precoz de la vida con deterioro neurológico, además de las otras características.

TRATAMIENTO DE LA URTICARIA

Principios generales

Las últimas directrices basadas en la evidencia respaldan que el tratamiento de primera línea más eficaz para la UC es el uso de antihistamínicos H₁ no sedantes de última generación, como la fexofenadina, loratadina, desloratadina, cetirizina y levocetirizina. Estos agentes mejoran el síntoma principal (prurito) y reducen la aparición de habones. Otra medida importante es la reducción de los factores agravantes (p. ej., sobrecalentamiento, presión por la ropa y, posiblemente, estrés). Además, se recomienda la evitación de la aspirina y de otros AINE, dado que hasta un tercio de los pacientes presentarán exacerbaciones cutáneas con el uso de esta clase de compuestos.

Tratamientos de primera línea

Los antihistamínicos H₁ no sedantes son eficaces para controlar los síntomas de urticaria hasta en el 50% de los pacientes con UC. Deberían tomarse de forma profiláctica mientras los síntomas están activos, en lugar de después de una erupción de habones, pues la absorción máxima después de una única dosis en voluntarios sanos oscila de 45 minutos a 3 horas (el más rápido es la rupatadina y el de mayor duración la desloratadina). La práctica común ha consistido en administrar antihistamínicos sedantes «clásicos» (p. ej., clorfeniramina, difenhidramina, hidroxizina) por la noche para ayudar a dormir, porque suelen causar sedación, pero esa medida no tiene ventajas sobre aumentar la dosis de los antihistamínicos H₁ no sedantes de segunda generación. El sueño de movimientos oculares rápidos (REM) se suprime, lo que provoca una mala calidad de sueño y una sensación de «resaca» el día siguiente. En la actualidad, las últimas directrices internacionales recomiendan encarecidamente evitar los antihistamínicos sedantes en la UC¹. También se ha puesto de relieve recientemente una posible relación entre el uso de antihistamínicos clásicos con propiedades anticolinérgicas adicionales y una mayor incidencia de demencia.

Si los antihistamínicos no sedantes solo tienen una eficacia parcial a sus dosis autorizadas, como puede suceder hasta en el 50% de estos pacientes, la dosis de antihistamínicos H₁ no sedantes puede aumentarse hasta cuatro veces según las directrices actuales, seguido de la adición de un antihistamínico H₂. Aunque la evidencia que respalda esta medida es muy limitada debido a la falta de estudios publicados bien controlados, la experiencia clínica con esta combinación indica que puede mejorar el control de la enfermedad en algunos pacientes y ser eficaz para la hiperacididad que puede producirse en la UCE grave.

Recientemente, se ha demostrado que incrementar las dosis de los antihistamínicos selectivos no sedantes es beneficioso en la UCE y en la urticaria por frío. Las estrategias de tratamiento combinado de varias clases tienen un escaso respaldo de evidencia en la literatura. La posibilidad de sedación después de incrementar la dosis de los antihistamínicos H₁ mínimamente sedantes (cetirizina y levocetirizina) debería explicarse a los pacientes y se debería tener cautela al incrementar la dosis de los antihistamínicos H₁ que tengan potencial de prolongar el intervalo QTc del ECG, como la mizolastina.

Tratamientos de segunda línea (dirigidos)

Inhibidores de la vía de los leucotrienos

Varios estudios controlados han demostrado resultados dispares con el uso de inhibidores de la vía de los leucotrienos en la UC, pero estos agentes suelen utilizarse debido a su perfil de seguridad favorable. En pacientes con UCE asociada a sensibilidad a la aspirina, se ha observado que el montelukast es superior al placebo y a la cetirizina, y también protegía en las pruebas de provocación con aspirina. En un segundo estudio en pacientes con UCE, no se observó que la adición de montelukast a la desloratadina aportase beneficios. En un tercer ensayo, se observó que solo los pacientes con positividad en la ASST se beneficiaban de la adición del zafirlukast a la cetirizina, mientras que la monoterapia con zafirlukast no proporcionaba beneficios respecto al placebo. Los estudios del montelukast combinado con loratadina o desloratadina mostraron un beneficio sobre el tratamiento antihistamínico solo para la urticaria por presión diferida.

Corticoides orales

Los ciclos cortos de corticoides orales se usan generalizadamente y casi siempre son eficaces en términos de tratamiento de rescate si los agentes de segunda línea antes mencionados no producen mejoría. Sin embargo, la dosis y la duración óptimas de este tratamiento corticoideo de rescate no se han estudiado adecuadamente. Los efectos adversos de los ciclos repetidos de esteroides orales deberían hacer que se considerase el uso de un tratamiento alternativo, como un inmunomodulador, y posiblemente la realización de una biopsia cutánea para confirmar el diagnóstico de UC si existe incertidumbre clínica.

Otros tratamientos de segunda línea

Varios agentes han demostrado ser eficaces como alternativas a los corticoides en los casos de UC refractarios a los antihistamínicos, como la sulfasalazina, la dapsona y la *hidroxicloroquina*. El mecanismo de acción de estos agentes alternativos en la UC se desconoce, pero puede que sea en parte antiinflamatorio. Los pacientes deberían evaluarse en busca de una deficiencia de glucosa-6-fosfatasa antes de comenzar cualquiera de los tres fármacos. La *sulfasalazina* puede ser especialmente útil en la urticaria por presión diferida, pero debería evitarse en los pacientes con sensibilidad a los AINE, debido a que su componente aminosalicilato puede agravar la UCE asociada. Los efectos secundarios más frecuentes son la intolerancia gastrointestinal y la cefalea, pero se han descrito casos de síndrome de Stevens-Johnson (con o sin necrólisis epidérmica tóxica).

Aunque la evidencia sobre el uso de *dapsona* en la UC, sobre todo en la urticaria neutrofílica, es limitada, se prefiere en la urticaria vasculitis, así como en la urticaria por presión diferida y en el angioedema. Se debe monitorizar la toxicidad por dapsona, incluida la anemia, neuropatía y metahemoglobinemia. El síndrome de hipersensibilidad por dapsona puede comenzar en el plazo de un mes tras iniciar el fármaco y se debería advertir a los pacientes de los síntomas de presentación.

La *doxepina* tiene un largo historial de uso en la UC refractaria a los antihistamínicos y se considera un tratamiento de cuarta línea en el último Practice Parameter estadounidense⁸. Se trata de un antidepresivo tricíclico con propiedades anti H₁ y H₂ potentes. Suele administrarse en dosis considerablemente menores que las usadas para su indicación autorizada de depresión (es decir, 25-75 mg por la noche en lugar de hasta 300 mg/día), aunque puede que no se tolere debido a que produce sedación y a sus propiedades anticolinérgicas (visión borrosa y sequedad bucal).

Otros fármacos específicos usados para la UC refractaria a antihistamínicos H₁ son el danazol (un derivado del esteroide sintético etisterona, que suprime la producción de gonadotropinas y tiene efectos androgénicos leves) para la urticaria colinérgica, los anticoagulantes y los calcioantagonistas para la UCE, la ciclofosfamida para la UCE grave dependiente de esteroides, así como la tiroxina en pacientes eutiroideos con UCE y autoanticuerpos tiroideos positivos.

Fármacos de tercera línea (inmunomoduladores)

Los fármacos inmunosupresores se han utilizado con eficacia durante más de 25 años para tratar la UCE refractaria a antihistamínicos H₁, basándose en que los pacientes con una afectación grave pueden tener una etiología autoinmunitaria, aunque la evidencia procedente de ensayos clínicos que respalde esta práctica es relativamente escasa. Un estudio pequeño, pero controlado, ha demostrado que la *ciclosporina* es eficaz en pacientes con UCE ASST-positiva en dosis de 4 mg/kg/día durante 1-2 meses, con reducción de la actividad serológica de liberación de histamina en los basófilos, disminución de la magnitud de la ASST y control de los síntomas durante hasta 6 meses después de interrumpir el antihistamínico H₁ en el 25% de los pacientes, lo que sugiere un posible efecto modificador de la enfermedad en estos pacientes¹⁰. Otros estudios han demostrado que la ciclosporina proporciona un beneficio sostenido con dosis mucho menores. Los pacientes con un resultado positivo en la prueba de liberación de histamina por los basófilos suelen responder antes y de forma más completa que los que tienen una prueba negativa. Estos últimos suelen requerir tratamiento a largo plazo con riesgo asociado de efectos adversos, incluyendo hipertensión y insuficiencia renal. La evidencia procedente de pequeñas series abiertas ha demostrado los beneficios de varias estrategias inmunomoduladoras, como inmunoglobulinas intravenosas, plasmaféresis, tacrolimús, metotrexato y mofetil micofenolato, pero se deben realizar estudios controlados y aleatorizados de una potencia adecuada con una información de seguimiento apropiada para determinar si estas intervenciones tienen un efecto modificador de la enfermedad en la UC o no.

El tratamiento autorizado más recientemente para la UCE refractaria a los antihistamínicos es el anticuerpo monoclonal anti-IgE *omalizumab*. Después de un estudio de dosis única en el que se demostró el control relacionado con la dosis de los síntomas de UCE¹¹, se realizaron más estudios de autorización de fase III controlados con placebo y doble ciego, donde se demostró la eficacia¹² y la seguridad¹³. De estos estudios ha surgido un nuevo tratamiento con un inicio rápido de la acción (a menudo en un plazo de 1 semana) y con una recidiva más lenta (por lo general, 6-8 semanas tras la última dosis) que controla los síntomas con eficacia, pero que no parece modificar la evolución de la enfermedad. Varias series de pequeño tamaño y publicaciones de casos aislados indican que el omalizumab también puede ser eficaz en las urticarias inducibles, incluida la urticaria por presión diferida. Es probable que el panorama del tratamiento de los pacientes con UC en el futuro próximo se base en una evidencia más sólida con tratamientos más eficaces que en el pasado, pero hasta el momento no se ha descubierto un tratamiento curativo.

Consideraciones especiales

Urticaria y angioedema en la infancia

La mayoría de los clínicos prefieren tratar la UC en la infancia con antihistamínicos H₁ no sedantes en las dosis aprobadas en lugar de los compuestos de antigua generación, debido al problema de la sedación. No se ha observado una diferencia clara en cuanto a los niveles de IgE totales o de IgE específica entre los niños con la forma aguda o crónica de urticaria.

Urticaria en el embarazo

El tratamiento de la enfermedad urticarial en el embarazo suscita preocupaciones sobre la seguridad de los fármacos. Los datos de seguridad son limitados y, en la actualidad, solo se recomienda utilizar la loratadina y la cetirizina (categoría B de la FDA) en el embarazo.

La urticaria es una enfermedad multifacética con distintas presentaciones clínicas y etiologías. Las estrategias terapéuticas incluyen la eliminación de la causa (cuando puede identificarse), minimizar los factores agravantes y aliviar los síntomas durante la remisión espontánea.

BIBLIOGRAFÍA

- *Zuberbier T, Aberer W, Asero R, European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Global Allergy and Asthma European Network, European Dermatology Forum, World Allergy Organization, et al. The EAASI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria; the 2013 revision and update. *Allergy* 2014;69:868-87.
- *Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report. *Allergy* 2011;66:317-30.
- Beltrani VS. An overview of chronic urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002;23:147-69.
- Wedi B, Raap U, Kapp A. Chronic urticaria and infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:387-9.
- Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Wahlgren CF, et al. Chronic urticaria and cancer: an epidemiological study of 1155 patients. *Br J Dermatol* 1990;123:453-6.
- Chen YJ, Wu CY, Shen JL, et al. Cancer risk in patients with chronic urticaria: a population-based cohort study. *Arch Dermatol* 2012;148:103-8.
- *Hide M, Francis DM, Grattan CE, et al. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993;328:1599-604.
- Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1270-7.
- *Kozel MM, Bossuyt PM, Mekkes JR, et al. Laboratory tests and identified diagnoses in patients with physical and chronic urticaria and angioedema: a systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:409-16.
- Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol* 2000;143:365-72.
- Saini S, Rosen KE, Hsieh H-J, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H₁-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:567-73.
- *Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013;368:924-35.
- Kaplan A, Ledford D, Ashby M, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:101-9.

La bibliografía clave está precedida de un asterisco.

Dermatitis atópica y dermatitis de contacto alérgica

Donald Y. M. Leung y Mark Boguniewicz

ESQUEMA DEL CAPÍTULO

<p>INTRODUCCIÓN</p> <p>PERSPECTIVA HISTÓRICA</p> <p>EPIDEMIOLOGÍA</p> <p>PATOGENIA Y ETIOLOGÍA</p> <p>Genética</p> <p>Diátesis atópica</p> <p>Historia natural</p> <p>Papel de la barrera epidérmica anormal</p> <p>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS (FENOTIPO)</p> <p>Complicaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> Problemas oculares Dermatitis de las manos Infecciones <p>EVALUACIÓN DEL PACIENTE, DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL</p> <p>Implicaciones psicosociales</p> <p>Papel de los alérgenos</p> <p>Alimentos</p> <p>Aeroalérgenos</p> <p>Agentes microbianos</p> <p>Autoantígenos</p> <p>Inmunología</p> <p>Características inmunopatológicas</p> <p>Expresión de citocinas</p> <p>Papel de la IgE en la inflamación cutánea</p> <p>Respuesta celular similar a Th2 dirigida a la piel</p> <p>TRATAMIENTO</p> <p>Tratamiento convencional</p> <ul style="list-style-type: none"> Irritantes Alérgenos 	<p>Factores psicosociales</p> <p>Educación del paciente</p> <p>Hidratación</p> <p>Humectantes y oclusivos</p> <p>Corticoides</p> <p>Inhibidores de la calcineurina tópicos</p> <p>Preparados de alquitrán</p> <p>Apósitos húmedos</p> <p>Tratamiento antiinfeccioso</p> <ul style="list-style-type: none"> Agentes antipruriginosos Hospitalización en caso de enfermedad recalcitrante Ciclosporina A Mofetil micofenolato Azatioprina Metotrexato <p>Fototerapia y fotoquimioterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> Inmunoterapia con alérgenos <p>Terapias experimentales y no comprobadas</p> <ul style="list-style-type: none"> Inmunoglobulina intravenosa Omalizumab Interferón-γ humano recombinante Probióticos Rituximab Dupilumab <p>Otros agentes en fase de investigación</p> <p>CONCLUSIONES</p>
--	--

CONCEPTOS CLAVE

- La dermatitis atópica es la enfermedad cutánea crónica más frecuente en la infancia, con una prevalencia importante a lo largo de la vida que alcanza hasta el 17% de los escolares estadounidenses.
- Las anomalías de la diferenciación de la barrera cutánea y de los genes de la respuesta inmunitaria desempeñan papeles clave en la dermatitis atópica.
- La colonización e infección por microorganismos (p. ej., *Staphylococcus aureus*, virus herpes simple) en los pacientes con dermatitis atópica reflejan su compleja fisiopatología cutánea.
- El tratamiento de la mayoría de los pacientes con dermatitis atópica crónica incluye la evitación de los irritantes y alérgenos, hidratación y uso de humectantes para mantener una epidermis sana, tratamiento antimicrobiano para las infecciones agudas, así como agentes antiinflamatorios tópicos (p. ej., corticoides, inhibidores de la calcineurina). Los agentes

RESUMEN

La dermatitis atópica es la enfermedad cutánea crónica más frecuente en los niños pequeños, con una prevalencia importante a lo largo de la vida que alcanza hasta el 17% de los escolares estadounidenses. Las anomalías de la diferenciación de la barrera cutánea y de los genes de la respuesta inmunitaria desempeñan papeles clave en la dermatitis atópica. Además, la colonización e infección frecuentes por microorganismos, en particular *Staphylococcus aureus* y virus herpes simple, en pacientes con dermatitis atópica reflejan la compleja fisiopatología cutánea subyacente. Las pautas de tratamiento para la mayoría de los pacientes con dermatitis atópica crónica incluyen la evitación de los irritantes y de los alérgenos demostrados mediante una hidratación exhaustiva y la aplicación de humectantes para mantener una epidermis sana. El tratamiento antimicrobiano se añade en caso de infecciones agudas. Los agentes antiinflamatorios tópicos, en particular los corticoides y los inhibidores de la calcineurina, constituyen el tratamiento fundamental. Los agentes inmunomoduladores sistémicos deberían reservarse para los pacientes con enfermedad recalcitrante demostrada. En los pacientes con dermatitis atópica, incluso la piel sin lesiones no es normal respecto a la barrera cutánea y a las anomalías inmunitarias, por lo que puede que sea apropiado aplicar un tratamiento proactivo (mantenimiento) en el subgrupo de pacientes con enfermedad recidivante.

PALABRAS CLAVE

Atopia
Corticoides tópicos
Dermatitis atópica
Filagrina
Fototerapia
Inhibidores de la calcineurina

inmunomoduladores sistémicos deberían reservarse para los pacientes con enfermedad recalcitrante.

- La piel sin lesiones en los pacientes con dermatitis atópica presenta anomalías inmunitarias y en la barrera cutánea, por lo que podría ser apropiado aplicar un tratamiento proactivo (mantenimiento) en el subgrupo de pacientes con enfermedad recidivante.

INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria cutánea crónica recidivante que suele asociarse a alergia respiratoria¹. En la década de 1930, Hill y Sulzberger² sugirieron el nombre de «dermatitis atópica» para describir tanto el eczema exudativo de la primera infancia como la xerosis crónica y las lesiones liquenificadas más típicas de los pacientes mayores. Sin embargo, antes de esa época, se habían usado varios términos para describir esta enfermedad. Las primeras ilustraciones compatibles con DA se remontan a finales del siglo XVIII y comienzos del XIX (fig. 11-1)³. Hay que destacar que el término *dermatitis atópica* llevaba implícita la estrecha relación entre DA, asma y rinitis alérgica. Esta observación se ha visto respaldada por Kapoor y cols.⁴, en el estudio transversal más amplio al respecto, que incluyó una cohorte de 2.270 niños con DA confirmada por un médico, donde se mostró que casi el 66% tenían síntomas de al menos una forma adicional de atopia (en particular, asma o rinitis alérgica) en el tercer año de vida. Aunque se han hecho avances significativos en la comprensión de la DA, su causa todavía se desconoce, y aún queda mucho por aprender sobre la compleja interrelación de la genética y los factores ambientales, inmunológicos y epidérmicos en esta enfermedad^{1,5}.

PERSPECTIVA HISTÓRICA

Se pueden encontrar descripciones compatibles con DA si nos remontamos al antiguo Imperio Romano. En el siglo XIX, las descripciones clínicas de los trastornos cutáneos realizadas por Willans y otros autores incluían términos como *strophulus confertus*, *lichen agrius*, *porrigo larvalis* y *eczema rubrum*, cuyas imágenes son compatibles con el diagnóstico de DA cuando se contemplan de forma retrospectiva. El *prurigo diatésico* de Besnier estableció una asociación entre la enfermedad cutánea pruriginosa y los síntomas respiratorios y gastrointestinales. El descubrimiento del concepto de alergia a comienzos del siglo XX se siguió de las descripciones de la «atopia» en la década de 1920, que dieron paso a su vez a la introducción del término «dermatitis atópica» en la década de 1930². El papel de los alérgenos en la DA fue demostrado por Tuft en la década de 1940, mientras que el de *Staphylococcus aureus* se puso en evidencia en la década de 1970. La década de 1980 fue testigo de importantes avances en el conocimiento de las anomalías inmunitarias asociadas con la enfermedad, incluida la identificación del papel de las moléculas de IgE en las células de Langerhans epidérmicas. En la década de 1990, Leung

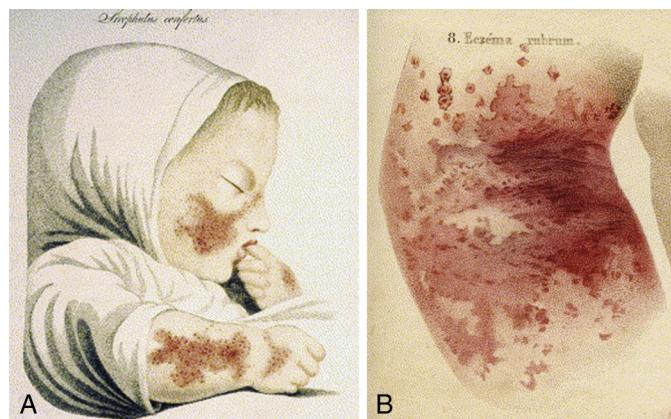


Figura 11-1 Primeras ilustraciones históricas de dermatitis atópica. A. *Strophulus confertus*, 1796; B. *Eczema rubrum*, 1835. (De Wallach D, Coste J, Tilles G, Taïeb A. The first images of atopic dermatitis: an attempt at retrospective diagnosis in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:684-689.)

y cols. demostraron el papel de las citocinas Th2 y de las toxinas estafilocócicas como nuevos alérgenos en la DA, además de establecer importantes distinciones inmunológicas entre la piel no afectada, afectada de forma aguda y afectada de forma crónica a nivel de la lesión. Además, el concepto de direccionamiento (*homing*) de los linfocitos T a la piel a través de un único receptor con selectividad cutánea (el antígeno cutáneo asociado a linfocitos) se describió en la DA. La década siguiente comenzó con la aprobación por la FDA en el año 2000 de una pomada de tacrolimús, el primer inhibidor de la calcineurina tópico indicado para la DA, descrito como «un nuevo hito en el tratamiento de la DA». La publicación de un estudio de referencia en 2006 estableció una sólida asociación entre las mutaciones de pérdida de función en el gen que codifica la filagrina (una proteína de la barrera cutánea) y el riesgo de DA. Hay que señalar que los autores también observaron que las mutaciones del gen de la filagrina se asociaban con un riesgo mayor de asma en pacientes con DA, lo que sugiere un mecanismo para la marcha atópica. Investigaciones adicionales en piel no afectada en pacientes con DA indicaron la presencia de anomalías amplias de la diferenciación terminal junto con alteraciones inmunitarias no descritas hasta entonces. Estos estudios proporcionaron un fundamento para un cambio de paradigma en el tratamiento de los pacientes con DA que tenían una evolución recidivante, pasando de un manejo reactivo a otro de tipo proactivo. Los estudios dirigidos tanto a la barrera cutánea como a las anomalías inmunitarias, en los que se usó una firma molecular de la DA, proporcionaron un fundamento para la siguiente generación de terapias biológicas en esta enfermedad.

EPIDEMIOLOGÍA

Varios estudios sugieren un aumento de la prevalencia de DA. En Dinamarca, Schultz Larsen⁶ demostró una incidencia acumulada (hasta 7 años) del 12% para gemelos nacidos entre 1975 y 1979, frente a un 3% para los gemelos nacidos de 1960 a 1964. Un cuestionario transversal de 1992 confirmó este aumento de la prevalencia, con una frecuencia de DA del 15,6% en 3.000 niños de 7 años de Dinamarca, Alemania y Suecia⁷. Los datos de un cuestionario de escolares estadounidenses de 5-9 años mostraron una prevalencia a lo largo de la vida de DA de hasta un 17%⁸. El estudio estadounidense National Survey of Children's Health de 2003 ha ofrecido más datos, con una prevalencia que oscila en función de los estados de un 8,7% a un 18,1% en una muestra de 102.353 niños de hasta 17 años⁹. En un estudio japonés en que se usaron exploraciones cutáneas en lugar de cuestionarios para estimar la prevalencia de la DA en niños y adolescentes¹⁰, se evaluaron más de 7.000 pacientes. La DA se documentó en el 24% de los niños de 5-6 años, en el 19% de los de 7-9 años, en el 15% de los de 10-12 años, en el 14% de los de 13-15 años y en el 11% de los de 16-18 años. Hay que destacar que la prevalencia de DA en niños de 9-12 años era el doble que la de los niños de edades similares estudiados 20 años antes, y la de los adolescentes de 18 años, era cinco veces superior. Un estudio posterior realizado con 23.719 niños de 6-7 años y de 11-12 años, evaluados por dermatólogos en ocho prefecturas de Japón y seleccionados aleatoriamente de distritos urbanos y rurales, mostró una prevalencia puntual de DA del 11,2% (7,4-15,0%)¹¹. El 74% de los pacientes se clasificaron con una DA leve, el 24% con DA moderada, el 1,6% con DA grave y el 0,3% con DA más grave. La prevalencia en la cohorte más joven era ligeramente mayor que en los pacientes mayores (11,8% frente al 10,5%; $p < 0,01$). No se observó ninguna diferencia aparente de prevalencia entre distritos urbanos y rurales o entre niños y niñas.

Se ha sugerido que la mayor exposición a contaminantes y alérgenos de interiores (sobre todo ácaros del polvo doméstico) y una disminución de la lactancia materna, junto con una mayor concienciación por la DA¹² explican la mayor frecuencia de DA. En un estudio prospectivo, Zeiger y cols.^{13,14} observaron que una restricción de la dieta de las madres embarazadas durante el tercer trimestre y la lactancia, así como de la dieta del niño durante los 2 primeros años de vida, daba lugar a una reducción de la prevalencia de la DA en el grupo de profilaxis en comparación con un grupo control a los 12 meses de edad pero no a los 24 meses. Durante el seguimiento hasta los 7 años de edad, no se observaron diferencias entre los grupos con profilaxis y el grupo control en lo referente a la DA o a la alergia respiratoria¹⁴. En un amplio estudio de un grupo étnico y socialmente diverso de niños de la zona suburbana de Birmingham (Inglaterra), Kay y cols.¹⁵ observaron que la lactancia materna no influía en la prevalencia de la DA a lo largo de la vida, que era del 20%. En un estudio sobre la prevalencia del eczema infantil, se observó una correlación con una clase socioeconómica más elevada que no se debía a la mayor preocupación por parte de los progenitores¹⁶. En el análisis National Survey of Children's Health, de Shaw y cols.⁹,

también se observó que la mayor prevalencia de eczema se relacionaba con un hábitat metropolitano, junto con la raza negra y un mayor nivel educativo.

Los efectos de los factores genéticos y ambientales sobre las enfermedades alérgicas se han estudiado en dos ciudades japonesas con climas diferentes¹⁷. La prevalencia de enfermedades alérgicas y DA en la ciudad con clima templado era significativamente mayor que en la que tenía un clima subtropical, incluso tras controlar los factores genéticos y ambientales. En ambas ciudades, los niños de familias atópicas tenían un riesgo significativamente mayor de desarrollar alergias respiratorias y DA. Se ha realizado un estudio mundial sobre la prevalencia del asma, la rinoconjuntivitis alérgica y la DA, en el que han participado 463.801 niños de 13-14 años, procedentes de 155 centros de 56 países¹⁸. La máxima prevalencia de DA se observó en centros dispersos, localizados en Escandinavia y África, que no presentaban las máximas prevalencias de asma. Por otra parte, la mínima prevalencia de DA se observó en centros con la mínima prevalencia de asma y rinoconjuntivitis alérgica. Por tanto, la presentación definitiva de una enfermedad atópica puede depender de una interacción compleja de exposiciones ambientales con una respuesta de órgano terminal en un individuo genéticamente predisuesto.

Los datos actualizados del International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC fase III) realizado con 385.853 participantes de 6-7 años procedentes de 143 centros de 60 países demostraron que la prevalencia de DA actual oscilaba entre el 0,9% en India y el 22,5% en Ecuador. Estos nuevos datos mostraban cifras más elevadas en Asia y Latinoamérica¹⁹. La prevalencia en 663.256 participantes de 13-14 años de 230 centros de 96 países oscilaba entre el 0,2% en China y el 24,6% en Colombia. La máxima incidencia correspondía a África y Latinoamérica. Estos datos subrayan la importancia de la DA como un problema de salud global en países tanto desarrollados como en vías de desarrollo.

PATOGENIA Y ETIOLOGÍA

Genética

La genética de la enfermedad atópica es compleja y constituye un área de investigación activa²⁰. Es probable que haya varios genes implicados en el desarrollo de la DA, pero se ha propuesto que los genes de la barrera cutánea/diferenciación epidérmica²¹ y los de la respuesta inmunitaria/defensa del huésped desempeñan un papel clave. Un avance importante en la comprensión de la contribución de las anomalías de la barrera cutánea fue la identificación de que las mutaciones de pérdida de función del gen que codifica la proteína de la barrera epidérmica denominada filagrina eran un factor predisponente principal para la DA²². Los pacientes con mutaciones del gen tienen una DA de inicio precoz, grave y persistente²³, aunque la mayoría parece superar su enfermedad, un poco más lentamente que quienes carecen de mutaciones del gen *FLG*²⁴. Hay que destacar que los pacientes con DA que presentan dichas mutaciones tienen un riesgo mayor de desarrollar asma, así como alergias alimentarias y a inhalantes²² (v. «Papel de la barrera epidérmica anormal», más adelante).

Los estudios sobre la expresión génica y proteica de las proteínas de la barrera cutánea loricrina e involucrina han demostrado que ambas estaban disminuidas de forma significativa en la piel afectada y no afectada de pacientes con DA²⁵. Mediante métodos de genes candidato se ha implicado a variantes del gen *SPINK5*, que se expresa en las capas superiores de la epidermis, donde su producto, LEKTI-1, inhibe dos serina proteasas (enzimas trípica y quimotríptica del estrato córneo) implicadas en la descamación y la inflamación⁵. Por tanto, un desequilibrio de la actividad proteasa frente a la de inhibidor de proteasa puede contribuir a la rotura de la barrera cutánea y a la colonización estafilocócica en la DA. Estas observaciones establecen un papel clave para la alteración de la función de la barrera cutánea en la patogenia de la DA, lo que permite un aumento de la pérdida transepidérmica de agua y, lo que es más importante, una mayor entrada de alérgenos, antígenos y sustancias químicas del ambiente, con las consiguientes respuestas inflamatorias cutáneas (fig. 11-2).

Diátesis atópica

La mayoría de los pacientes con DA tienen una predisposición genética a desarrollar una respuesta de IgE a alérgenos ambientales comunes. Las respuestas anormales de IgE se asocian a anomalías celulares que dan lugar a la superproducción de citocinas de tipo T colaborador 2 (*T-helper* 2 o Th2), que también contribuyen a la eosinofilia observada en estas enfermedades.

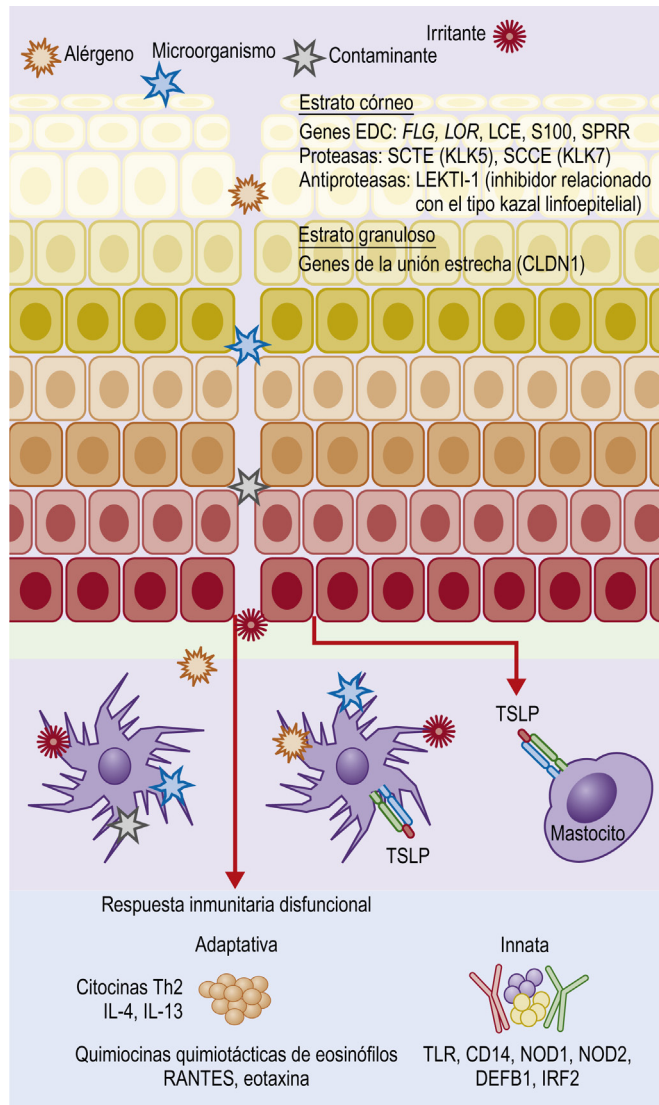


Figura 11-2 Anomalías de la barrera epidérmica y disregulación inmunitaria. SCCE, enzima quimotriptica del estrato córneo; SCTE, enzima triptica del estrato córneo; TLR, receptores tipo Toll; TSLP, linfopoyetina estromal tímica. (De Barnes KC. *An update on the genetics of atopic dermatitis: scratching the surface in 2009*. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:16-29.)

El inicio precoz de la DA se asocia a un mayor riesgo de alergia respiratoria. La máxima incidencia de asma a una edad determinada se ha observado en niños en quienes la DA debuta antes de los 3 meses, en los que tienen DA grave y en aquellos con antecedentes familiares de asma. Se ha confirmado la asociación entre un mayor riesgo de asma y/o rinoconjuntivitis alérgica y el inicio precoz de la DA²⁶. La alergia respiratoria estaba presente en el 50% de los niños en quienes la DA había debutado durante los 3 primeros meses de vida y que tenían dos o más familiares atópicos, frente a un 12% de los niños en quienes la DA había comenzado después de los 3 meses y que no tenían familiares atópicos.

En un estudio prospectivo de 94 niños con DA seguidos hasta los 7 años de edad, sólo 14 no presentaban síntomas de asma o rinoconjuntivitis alérgica²⁷. Además, los niños con DA tienen una forma de asma más grave que los niños asmáticos sin DA, lo que sugiere que la sensibilización epidérmica a los alérgenos puede predisponer a una enfermedad respiratoria más grave y persistente debido a los efectos sobre la respuesta alérgica sistémica. Esta hipótesis se ha visto respaldada por estudios en ratones que han demostrado que la sensibilización epicutánea con antígenos proteicos puede provocar una dermatitis localizada, junto con una elevación de la IgE sérica, eosinofilia en la vía respiratoria e hipersensibilidad a la metacolina²⁸. Como dato importante, los estudios epidemiológicos en pacientes con DA que presentan mutaciones del gen *FLG* también han demostrado una fuerte asociación con el asma y las alergias (como se ha

descrito previamente). Además, en un modelo murino de deficiencia de filagrina, la sensibilización cutánea provoca respuestas alérgicas sistémicas²⁹.

Los pacientes con DA responden a desencadenantes tanto alérgicos como inespecíficos, de forma similar a los pacientes con asma y rinitis alérgica. Se ha demostrado una hiperreactividad cutánea a irritantes como el laurilsulfato sódico (LSS) en pacientes con DA tanto activa como inactiva, así como en pacientes con enfermedad respiratoria alérgica incluso sin afectación cutánea, en comparación con sujetos no atópicos³⁰. Una hiperreactividad intrínseca anormal de las células inflamatorias en los individuos atópicos puede predisponerles a un umbral menor de sensibilidad a los irritantes. Estas observaciones individuales han sido confirmadas y ampliadas por Tabata y cols.³¹, quienes han demostrado que las anomalías del estrato córneo en la piel no afectada por la DA se asociaban a una pérdida transepidérmica de agua, incluso 7 días después de la aplicación de LSS³¹. Hay que señalar que la atopia puede transferirse por un trasplante de médula ósea³². Estas observaciones sugieren que la anomalía cutánea en la DA se debe a una interacción compleja de células residentes e infiltrantes.

Además, en un estudio sobre la reactividad bronquial y cutánea en pacientes asmáticos con y sin DA, se observó una predisposición latente para el asma bronquial y se implicó a los eosinófilos activados circulantes como las células efectoras comunes³³. Debido a que la capacidad de los eosinófilos de alcanzar su órgano diana depende en parte de factores quimiotácticos específicos de estas células, se ha descrito la presencia en la mucosa respiratoria de pacientes tanto con asma³⁴ como con DA³⁵ de una mayor expresión de eotaxina y de la proteína quimiotáctica de monocitos-4 (MCP-4), proteínas quimiotácticas de eosinófilos estructuralmente homólogas que actúan a través de un receptor CCR3 común. Además, se ha demostrado la presencia de un mayor número de células de Langerhans IgE⁺ tanto en la DA activa como en el asma activa frente a las formas inactivas de ambas enfermedades, lo que sugiere una regulación sistémica de la enfermedad alérgica activa, agravada aún más por la inflamación local en las lesiones cutáneas atópicas³⁶.

Historia natural

La DA suele manifestarse en la primera infancia, con un inicio antes de los 5 años en alrededor del 90% de los pacientes. En adultos con dermatitis de reciente comienzo, sobre todo sin antecedentes de eczema, asma o rinitis alérgica en la infancia, se deben tener en cuenta otras enfermedades (tabla 11-1).

Aunque, según el seguimiento de 20 años de Vickers³⁷, el 84% de los niños superan su DA en la adolescencia, otros datos más recientes han presentado evoluciones menos optimistas. En un estudio, la DA había desaparecido solo en el 18% de los niños observados desde la infancia

TABLA 11-1 Diagnóstico diferencial en pacientes con dermatitis atópica

Categoría diferencial	Ejemplos de diagnóstico
Trastornos congénitos	Síndrome de Netherton
Dermatosis crónicas	Dermatitis seborreica Dermatitis de contacto (alérgica o por irritantes) Eczema numular Liquen simple crónico
Infecciones e infestaciones	Sarna Dermatitis asociada al virus de la inmunodeficiencia humana
Neoplasias malignas	Linfoma T cutáneo (micosis fungoide/síndrome de Sézary)
Inmunodeficiencias	Síndrome de Wiskott-Aldrich Inmunodeficiencia combinada grave Síndrome de disregulación inmunitaria, poliendocrinopatía, enteropatía, ligado al X (IPEX) Síndrome de hiper-Ig-E Inmunodeficiencia asociada a mutación de <i>DOCK8</i>
Trastornos metabólicos	Deficiencia de zinc Deficiencia de piridoxina (vitamina B ₆) y niacina Deficiencia múltiple de carboxilasas Fenilcetonuria
Trastornos proliferativos	Enfermedad de Letterer-Siwe

hasta los 11-13 años, aunque había disminuido su gravedad en el 65%³⁸. En otro estudio, el 72% de los pacientes diagnosticados durante los primeros 2 años de vida continuaban teniendo DA 20 años después³⁹. En un estudio prospectivo de Finlandia, el 77-91% de los pacientes adolescentes tratados por una DA moderada o grave tenían dermatitis persistente o frecuentemente recidivante en la edad adulta, aunque solo un 6% presentaba una enfermedad grave⁴⁰. Además, más de la mitad de los adolescentes tratados por una dermatitis leve presentaban una recidiva de la enfermedad en la edad adulta. A menudo, los adultos cuya DA infantil había estado en remisión varios años presentan dermatitis de las manos, sobre todo si las actividades de la vida diaria requieren mojarlas de forma reiterada. En un estudio prospectivo de niños con DA observados hasta los 7 años, Gustafsson y cols.²⁷ observaron que, aunque la mayoría tenía un eczema más leve a los 7 años, solo alrededor de un tercio no presentaba signos de actividad de la enfermedad.

En el Multicenter Allergy Study, se siguió una cohorte de nacimiento alemana de 1.314 niños desde el nacimiento a los 7 años, con exploraciones físicas y entrevistas a los progenitores sobre síntomas y diagnósticos atópicos, junto con la determinación de las concentraciones de IgE específica⁴¹. La prevalencia acumulada de DA en los primeros 2 años de vida fue del 21,5%. De estos niños con DA precoz, el 43,2% estaba en remisión completa a los 3 años de edad, el 38,3% tenía un patrón intermitente de enfermedad y el 18,7% tenía síntomas de DA todo el año. La gravedad y la sensibilización atópica eran determinantes principales del pronóstico. Hay que destacar que los avances en la genética de la DA descritos previamente proporcionan nueva información sobre los factores de riesgo de DA persistente en la edad adulta²³.

Papel de la barrera epidérmica anormal

La dermatitis atópica se asocia a anomalías de la función de la barrera cutánea que incluyen una mayor pérdida transepidérmica de agua, el aumento de la concentración de enzimas proteolíticas endógenas y una reducción de la concentración de ceramida. El uso de jabones puede aumentar el pH cutáneo, lo que incrementa la actividad de las proteasas endógenas y da lugar a la rotura de la función de barrera epidérmica⁵. Dicha barrera puede sufrir un daño adicional por proteasas exógenas de los ácaros del polvo doméstico y de *S. aureus*. Esto empeora por la ausencia de inhibidores de la proteasa en la piel de los pacientes con DA. Es probable que estos cambios epidérmicos contribuyan a un aumento tanto de la absorción de alérgenos en la piel como de la colonización por microorganismos. Como se ha descrito previamente, se ha demostrado que las mutaciones del gen *FLG*, localizado en el complejo de diferenciación epidérmica en el cromosoma 1q21, provocan una reducción completa o parcial de la expresión de una proteína epidérmica clave, la proteína agregante de filamentos (filagrina), implicada en la formación de la barrera epidérmica²¹. Además, se ha demostrado que las citocinas Th2, como las interleucinas 4 y 13 (IL-4, IL-13), cuya concentración está aumentada en la DA, reducen la expresión del gen *FLG*⁴². Más recientemente, se ha descrito la presencia de una subpoblación específica de linfocitos CD4⁺ y CD8⁺ «Th22» productores de IL-22 en la piel de pacientes con DA, y entre los genes regulados por la IL-22 se encuentran los implicados en las anomalías de la barrera epidérmica en la DA, como *FLG*, así como los de las proteínas loricrina e involucrina⁴³.

El número cada vez mayor de mutaciones descritas incluye muchas que son exclusivas de personas caucásicas de ascendencia europea y otras de poblaciones asiáticas²². Hay que destacar que las mutaciones del gen eran un factor de riesgo principal para el asma asociado a eczema. Se debe subrayar que, como la sensibilización epicutánea a los alérgenos provoca una respuesta inmunitaria mayor que la sensibilización a través de la vía respiratoria²⁸, la disminución de la función de la barrera epidérmica podría actuar como un sitio de sensibilización a los alérgenos y predisponer a estos niños al desarrollo de alergia respiratoria en etapas posteriores de la vida⁴⁴. Varios metaanálisis respaldan la asociación de las mutaciones del gen con un mayor riesgo tanto de asma⁴⁵ como de alergia⁴⁶.

De Benedetto y cols.⁴⁷ apuntan a un papel de un segundo defecto de barrera en la DA. Las uniones estrechas (UE) localizadas justo bajo el estrato córneo regulan la permeabilidad selectiva de la vía paracelular. La reducción de la expresión de las proteínas de las UE claudina-1 y claudina-23 solo se ha observado en pacientes con DA, lo que se ha validado a nivel del ARN mensajero (ARNm) y de las proteínas. La expresión de claudina-1 se correlacionaba inversamente con los biomarcadores Th2. Los SNP marcadores del haplotipo CLDN1 se asociaban con la DA. Estos datos sugieren que una alteración de las UE contribuye a la disfunción de la barrera y a la disregulación inmunitaria observada en los pacientes con DA, lo que puede estar mediado en parte por la reducción de la claudina-1 (fig. 11-2).

Siguiendo un enfoque novedoso, Broccardo y cols.⁴⁸ utilizaron un método de perfilado semicuantitativo no invasivo para identificar las proteínas implicadas en la patogenia de la DA. Las proteínas relacionadas con la barrera cutánea (filagrina-2, corneodesmosina, desmogleína-1, desmocolina-1, transglutaminasa-3) y con la generación del factor de hidratación natural (arginasa-1, caspasa-14, γ -glutamilciclotransferasa) presentaban unos niveles de expresión significativamente menores en localizaciones de piel con lesión frente a la no afectada en pacientes con DA. La proteína epidérmica de unión a ácidos grasos se expresaba en niveles significativamente mayores en pacientes con *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM). La menor expresión de proteínas de la barrera cutánea y de enzimas implicadas en la producción del factor de hidratación natural podría agravar más aún los defectos y perpetuar la pérdida de agua a partir de la piel. La mayor expresión de la proteína epidérmica de unión a ácidos grasos, sobre todo en pacientes colonizados con SARM, podría perpetuar la respuesta inflamatoria mediante la señalización eicosanoide.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS (FENOTIPO)

La dermatitis atópica no tiene lesiones cutáneas patognomónicas ni parámetros de laboratorio específicos. Por tanto, el diagnóstico se basa en la presencia de características clínicas mayores y asociadas (cuadro 11-1)⁴⁹. Entre los intentos de estandarizar los signos y síntomas de la DA, se pueden citar la escala de gravedad de dermatitis atópica (SCORAD, por su acrónimo en inglés) y el índice de gravedad del área con eczema (EASI)^{50,51}. Las características principales son el prurito intenso, una evolución crónicamente recidivante, la morfología y distribución típicas de las lesiones cutáneas y los antecedentes de enfermedad atópica. La presencia de prurito es crucial para el diagnóstico de DA, y los pacientes con DA tienen un umbral menor para el prurito.

La DA aguda se caracteriza por la presencia de pápulas eritematosas muy pruriginosas, asociadas a excoriaciones, vesículas y exudado seroso. La DA subaguda se caracteriza por pápulas con descamación excoriadas y eritematosas, mientras que en la DA crónica es típico el engrosamiento cutáneo con marcas acentuadas (liquenificación) y pápulas fibrosas. Los pacientes con DA crónica pueden tener los tres tipos de lesiones. Además, los pacientes suelen tener xerosis cutánea. Se pueden observar diferencias significativas de pH, capacitancia y pérdida transepidérmica de agua entre la piel con lesiones de DA y la piel no afectada en el mismo paciente, así como en la piel de paciente sanos.

En la lactancia, la DA afecta sobre todo a la cara, el cuero cabelludo y las superficies extensoras de las extremidades. El área del pañal suele estar respetada; si se afecta, puede infectarse secundariamente con *Candida* spp., en cuyo caso la dermatitis no respeta los pliegues inguinales. En contraste, la afectación infraglútea es una distribución frecuente en la infancia. En los niños mayores con enfermedad de larga evolución, las lesiones predominan en los pliegues de flexión de las extremidades. En el estudio Copenhagen Prospective Study on Asthma in Childhood,

Cuadro 11-1 Características clínicas de la dermatitis atópica

CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES

- Prurito
- Afectación facial y de las superficies extensoras en lactantes y niños
- Liquenificación de las superficies de flexión en adultos
- Dermatitis crónica o recidivante
- Antecedentes personales o familiares de enfermedad atópica

CARACTERÍSTICAS SECUNDARIAS

- Xerosis
- Infecciones cutáneas
- Dermatitis inespecífica de las manos o los pies
- Ictiosis, hiperlinealidad palmar, queratosis pilar
- Pitiriasis alba
- Eczema del pezón
- Dermografismo blanco y respuesta retardada al blanqueamiento
- Cataratas subcapsulares anteriores
- Elevación de la concentración de IgE
- Pruebas cutáneas de alergia de tipo inmediato positivas

la afectación de los brazos y las articulaciones conllevaba el máximo valor predictivo para el desarrollo de DA a los 3 años de edad⁵². La localización de la DA en los párpados puede ser una manifestación aislada, pero debería distinguirse de la dermatitis de contacto alérgica.

Complicaciones

Problemas oculares

En el epitelio conjuntival de los pacientes con DA, se observa un mayor número de células de Langerhans con IgE. Estas células pueden capturar aeroalérgenos y presentarlos a linfocitos T infiltrantes, lo que contribuye a la inflamación ocular. Las complicaciones oculares asociadas a la DA pueden causar una morbilidad significativa.

La queratoconjuntivitis atópica siempre es bilateral y los síntomas consisten en prurito, quemazón, lagrimeo y exudado mucoide abundante⁵³. Se suele asociar a dermatitis palpebral y blefaritis crónica. Puede causar trastornos visuales por la formación de cicatrices corneales. El queratocono es una deformidad cónica de la córnea que se atribuye al frotado persistente de los ojos en los pacientes con DA y rinitis alérgica. Se pueden desarrollar cataratas subcapsulares anteriores durante la adolescencia o a comienzos de la vida adulta.

Dermatitis de las manos

Los pacientes con DA suelen tener una dermatitis inespecífica de las manos que suele ser irritativa y que se agrava por el humedecimiento repetido, sobre todo en el contexto laboral. Los antecedentes de DA previa o actual al menos duplican los efectos de la exposición a irritantes y se duplica el riesgo en profesiones donde el eczema de las manos es un problema habitual.

Infecciones

Los pacientes con DA tienen una mayor susceptibilidad a la infección o a la colonización por varios microorganismos⁵⁴, como infecciones virales por virus del herpes simple (VHS), molluscum contagiosum y virus del papiloma humano (VPH). Entre los datos importantes para nuestra comprensión de la susceptibilidad especial que los pacientes con DA tienen al eczema herpético (EH) y al eczema vaccinatum (una complicación potencialmente mortal de la vacuna de la viruela) se encuentran la demostración de un defecto adquirido en la respuesta peptídica antimicrobiana cutánea⁵⁵. Beck y cols.⁵⁶ han demostrado que los pacientes con DA que presentaban EH tenían una enfermedad más grave basada en escalas, superficie corporal afectada y biomarcadores (p. ej., recuentos de eosinófilos circulantes, IgE sérica, TARC, CTACK) que los pacientes con DA pero sin antecedentes de EH. Los pacientes con DA y EH también tienen más infecciones cutáneas por *Staphylococcus aureus* o por el virus del molluscum contagiosum, y además tenían más probabilidades de presentar antecedentes de asma, alergia alimentaria y alergia por inhalantes. Leung y cols.⁵⁷, demostraron que los pacientes con DA y eczema herpético tenían una menor producción de interferón- γ (IFN- γ), y que los polimorfismos de nucleótido único (*single-nucleotide polymorphism*, SNP) del IFN- γ y de su receptor (IFN- γ R1) se asocian significativamente con DA y EH, y pueden contribuir a alterar la respuesta inmunitaria al VHS. Además, también se ha demostrado que las variantes genéticas del factor regulador del interferón 2 se asocian a DA y EH y pueden contribuir a unas respuestas inmunitarias anormales al VHS⁵⁸.

Las sobreinfecciones por dermatofitosis pueden causar exacerbaciones de la DA. La levadura oportunista *Malassezia sympodialis* (antes *Pityrosporum ovale*) también se ha asociado con una distribución predominante en la cabeza y el cuello de la DA y se ha descrito su presencia en los subtipos tanto extrínsecos como intrínsecos de la DA⁵⁹.

Varios estudios han esclarecido la importancia de *S. aureus* en la DA⁵⁴. La adherencia preferente de *S. aureus* puede estar relacionada con la expresión de adhesinas como la fibronectina y el fibrinógeno en la piel inflamada⁶⁰. *S. aureus* se puede cultivar a partir de la piel de más del 90% de pacientes con DA, en comparación con solo el 5% de las personas sanas⁶¹. La mayor tasa de colonización por *S. aureus* en las lesiones de DA en comparación con las lesiones de otras dermatosis también puede asociarse con la colonización de las fosas nasales, de modo que las manos actuarían de vector de transmisión⁶². Los pacientes sin una sobreinfección evidente pueden tener una mejor respuesta al tratamiento combinado antiestafilocócico y corticoideo que a los corticoides solos⁶³. La pustulosis recidivante se ha convertido en un problema significativo para

algunos pacientes, sobre todo con la aparición de *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) como patógeno importante en la DA⁶⁴.

EVALUACIÓN DEL PACIENTE, DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Hay varias enfermedades que se pueden confundir con la DA (tabla 11-1). En los lactantes, se deben tener en cuenta las inmunodeficiencias, incluido el síndrome de disregulación inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía ligado al X (IPEX por su acrónimo en inglés). El síndrome IPEX es un trastorno raro asociado a dermatitis, enteropatía, diabetes tipo 1, tiroiditis, anemia hemolítica y trombocitopenia⁶⁵. Se debe a mutaciones del gen *FOXP3*, que se localiza en el cromosoma X y codifica la proteína P3 con dominio Forkhead de unión al ADN necesaria para el desarrollo de los linfocitos T reguladores.

El síndrome de Wiskott-Aldrich es una enfermedad recesiva ligada al X que se caracteriza por un exantema eczematoso, asociado a trombocitopenia, junto con anomalías variables de la inmunidad humoral y celular, además de infecciones bacterianas graves. El síndrome de hiper-IgE (HIE), con mutaciones en el gen que codifica el transductor de señal y activador de la transcripción 3 (*STAT3*) es una enfermedad autosómica dominante multisistémica que se caracteriza por infecciones bacterianas profundas recidivantes, como abscesos cutáneos fríos y neumonías causadas por *aureus*⁶⁶. Los pacientes con mutaciones del gen que codifica una proteína responsable de la citocinesis (*DOCK8*) tienen una inmunodeficiencia primaria combinada específica que supone la mayoría de los casos de síndrome HIE autosómico recesivo⁶⁷. Estos pacientes tienen una dermatitis eczematosa con infecciones cutáneas virales recidivantes, pero carecen de la facies tosca del HIE autosómico dominante.

La sarna puede presentarse como una enfermedad cutánea pruriginosa. Sin embargo, la distribución en las áreas genitales y axilares, la presencia de lesiones lineales, así como el hallazgo de ácaros, huevos y scybala (heces del parásito) en los detritos epiteliales de los raspados cutáneos ayuda a distinguir la sarna de la DA. Un adulto con dermatitis eczematosa sin antecedentes de eczema infantil y sin otras características atópicas puede tener dermatitis de contacto, pero es más importante descartar un linfoma T cutáneo. Lo ideal es obtener biopsias de tres localizaciones distintas para aumentar la posibilidad de identificar células de Sézary anormales. Además, se puede observar un exantema eczematoso sugestivo de DA en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

La dermatitis de contacto debería considerarse en pacientes cuya DA no responda a un tratamiento apropiado⁶⁸. Se debe a la interacción de sustancias con la piel e incluye la dermatitis de contacto alérgica y por irritantes, la dermatitis de contacto fotoalérgica, la dermatitis fototóxica, la urticaria de contacto y la dermatitis de contacto por proteínas. Sin embargo, la dermatitis de contacto alérgica como complicación de la DA puede aparecer como una exacerbación aguda de la enfermedad subyacente, en lugar de como la erupción vesiculoampollosa más típica después del contacto directo con la sustancia responsable. Las personas con diátesis atópica son más propensas a desarrollar una dermatitis de contacto por irritantes, sobre todo en el puesto de trabajo. El diagnóstico apropiado depende de la confirmación de un alérgeno sospechoso mediante pruebas con parche.

Implicaciones psicosociales

Los pacientes con DA pueden tener niveles mayores de ansiedad y problemas a la hora de afrontar la ira y la hostilidad⁶⁹. Aunque estas emociones no son la causa, pueden exacerbar la DA. Los pacientes suelen responder al estrés o la frustración con prurito y rascado⁷⁰. La estimulación del sistema nervioso central puede intensificar las respuestas cutáneas vasomotoras y de sudoración, y contribuir al ciclo de prurito-rascado. En algunos pacientes, el rascado se asocia a una ganancia secundaria significativa o a un fuerte componente de hábito. La enfermedad grave puede tener un impacto significativo sobre los pacientes, causando problemas con las interacciones sociales y la autoestima. Hay que destacar que el trastorno del sueño es frecuente en esta enfermedad crónica y afecta significativamente a la calidad de vida de los pacientes y sus familiares⁷¹.

Papel de los alérgenos

Aunque se puede demostrar la presencia de concentraciones séricas elevadas de IgE en el 80-85% de los pacientes con DA, sobre todo en quienes consultan en centros de atención terciaria/especializada, y un número similar tiene una respuesta inmediata a la prueba cutánea o positividad de las pruebas

in vitro a alérgenos alimentarios e inhalantes, la relación entre la evolución de la DA y los alérgenos implicados ha sido difícil de establecer. Sin embargo, varios estudios bien controlados sugieren que los alérgenos pueden influir en la evolución de esta enfermedad⁷².

Alimentos

May⁷³ fue el primero en reconocer que los pacientes con DA y pruebas cutáneas positivas a alérgenos alimentarios podrían tener pruebas negativas a la exposición alimentaria a los alérgenos implicados, lo que diferencia entre hipersensibilidad sintomática y asintomática. Por tanto, no se puede predecir cuáles serán los desencadenantes de la enfermedad clínica simplemente por la realización de pruebas de alergia. Sin embargo, los estudios de exposición alimentaria realizados con doble ciego y controlados con placebo han demostrado que los alérgenos alimentarios pueden causar exacerbaciones en un subgrupo de pacientes con DA⁷⁴. Alrededor del 33% de los lactantes y niños pequeños con DA presentarán una reactividad clínicamente relevante a un alérgeno alimentario⁷⁵.

Aunque las lesiones inducidas por exposiciones positivas únicas suelen ser transitorias, las exposiciones repetidas, más habituales en la vida diaria, pueden causar lesiones eczematosas. Se han clonado linfocitos T específicos frente a los alimentos a partir de la piel de las lesiones y de la sangre periférica de pacientes con DA^{76,77}. Además, la eliminación de los alérgenos alimentarios mejora la enfermedad cutánea y reduce la liberación espontánea de histamina por los basófilos⁷⁸.

Aeroalérgenos

La evidencia que respalda el papel de los aeroalérgenos en la DA incluye el hallazgo tanto de anticuerpos IgE específicos del alérgeno como de linfocitos T con esa misma especificidad⁷⁹. La exacerbación de la DA puede producirse por la exposición a alérgenos como los ácaros del polvo doméstico, los epitelios animales y los pólenes. En la década de 1940, Tuft⁸⁰ demostró que la introducción de aeroalérgenos por vía intranasal podía exacerbar la DA. Posteriormente, en un ensayo de tipo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, un subgrupo de pacientes con DA en quienes se realizó una provocación bronquial con un extracto estandarizado de ácaros del polvo doméstico⁸¹ desarrolló lesiones cutáneas inequívocas después de la inhalación de ácaros del polvo. Todos los pacientes con dermatitis inducida por ácaros del polvo tenían antecedentes de asma y, en 8 de estos 9 pacientes, la reacción cutánea se precedió de una reacción bronquial precoz. Por tanto, la vía respiratoria puede ser importante en la inducción y exacerbación de la DA. El contacto directo con alérgenos inhalantes también puede provocar erupciones cutáneas eczematosas⁸². Langeveld-Wildschuto y cols.⁸³ han utilizado la prueba de atopia con parche para demostrar que las reacciones positivas a los ácaros del polvo doméstico se asociaban con células de Langerhans IgE⁺ en la epidermis de pacientes con DA.

Además, la gravedad de la DA se ha correlacionado con el grado de sensibilización a aeroalérgenos⁸⁴. Aún más importante es que las medidas de control ambiental destinadas a reducir los alérgenos del polvo doméstico han demostrado mejorar los síntomas clínicos de los pacientes con DA^{85,86}. Estos estudios sugieren que la inhalación o el contacto con aeroalérgenos puede intervenir en la patogenia de la DA.

Agentes microbianos

Además de su papel como agentes infecciosos, tanto *Malassezia sympodialis*⁵⁹ (que es lipofílica), como el dermatofito superficial *Trichophyton rubrum* se han asociado con concentraciones elevadas de IgE específica. Los pacientes con DA predominantemente en la cabeza y el cuello presentaron con más frecuencia pruebas de IgE positivas y una liberación específica de histamina ante *M. sympodialis* cuando se compararon con un grupo sin esta distribución y con un grupo de controles sanos. Estos hallazgos tienen relevancia clínica, porque los pacientes mejoran después del tratamiento antifúngico.

Leung y cols.⁸⁷ demostraron que las exotoxinas secretadas por *S. aureus* son superantígenos que pueden causar una inflamación persistente o exacerbaciones de DA. En más de la mitad de los pacientes con DA estudiados, se cultivó *S. aureus* a partir de su piel; los microorganismos secretaban sobre todo exotoxinas A y B y la toxina del síndrome del shock tóxico-1. Además, casi la mitad de los pacientes tenían anticuerpos IgE específicos dirigidos contra las toxinas estafilocócicas encontradas en su piel. Los pacientes con DA son especiales, porque pueden colonizarse por bacterias *S. aureus* que secretan más de un superantígeno en comparación con los pacientes que presentan otra enfermedad mediada por superantígenos, como el síndrome del shock tóxico⁶⁴. Los basófilos

de pacientes con antitoxina IgE liberaban histamina al exponerse a la toxina relevante, pero no en respuesta a toxinas contra las que no tenían IgE específica. Otros investigadores han confirmado estas observaciones^{88,89}. Además, el análisis de los linfocitos T con direccionamiento cutáneo o *skin-homing* (CLA⁺) de la sangre periférica procedentes de pacientes con positividad para superantígenos, así como de sus lesiones cutáneas, mostró que habían experimentado la expansión de la cadena β del dominio variable (V β) del receptor del linfocito T (TCR), lo que concuerda con una estimulación superantigénica^{90,91}. También se ha observado una correlación entre la presencia de IgE contra superantígenos y la gravedad de la DA⁸⁸. Además, los superantígenos tienen un efecto aditivo con los alérgenos convencionales a la hora de inducir inflamación cutánea⁹². Los superantígenos también pueden aumentar la síntesis de IgE específica de alérgenos⁹³, alterar la función de los linfocitos T reguladores (Treg)⁹⁴, e inducir resistencia a los corticoides⁹⁵, lo que sugiere varios mecanismos por los que los superantígenos podrían agravar la gravedad de la DA. Además, la endotoxina B estafilocócica (SEB) aplicada a la piel indujo eritema e induración, con una expansión selectiva de los linfocitos T infiltrantes en respuesta al superantígeno específico^{96,97}.

Autoantígenos

Varios grupos han sugerido la participación de los autoantígenos en la DA crónica. Valenta y cols.⁹⁸ describieron que la mayoría de los sueros de pacientes con DA crónica contienen anticuerpos IgE dirigidos contra proteínas humanas. Uno de estos autoantígenos que reaccionan con la IgE (una proteína citoplasmática de 55 kD presente en los queratinocitos cutáneos) se ha clonado a partir de una genoteca de expresión de ADN complementario (ADNc) epitelial humano, y se ha denominado Hom s 1⁹⁹. Aunque los autoalérgenos caracterizados hasta el momento han sido principalmente proteínas intracelulares, se han detectado en inmunocomplejos IgE de sueros de pacientes con DA, lo que sugiere que la liberación de estos autoalérgenos a partir de tejidos lesionados podría desencadenar respuestas mediadas por IgE o por linfocitos T. En otro estudio, el 30% de los sueros de pacientes con DA tenían autoanticuerpos tanto IgG como IgE que reaccionaban con un autoantígeno denominado moteado fino denso 70 (DFS70, *dense fine speckled 70*)¹⁰⁰.

Estos datos sugieren que la inflamación cutánea en la DA, sobre todo en los casos graves, podría mantenerse por antígenos humanos endógenos. Debido a que estos autoantígenos tienen un origen principalmente nuclear o microsómico, la lesión cutánea por microorganismos infecciosos o por el rascado podría liberar antígenos intracelulares que, a su vez, podrían provocar y perpetuar respuestas de IgE y de linfocitos T en la DA. Hay que destacar que la manganosa superóxido dismutasa (MnSOD) humana puede intervenir como autoalérgeno en un subgrupo de pacientes con DA¹⁰¹. Esta sensibilización podría estar inducida principalmente por la exposición al MnSOD de la levadura *M. sympodialis* colonizadora de la piel, mediante mimetismo molecular causante de reactividad cruzada.

Inmunología

Se han descrito varias anomalías inmunorreguladoras en la DA (cuadro 11-2)¹⁰². Los linfocitos B de pacientes con DA sintetizan concentraciones elevadas de IgE. Los linfocitos T de estos pacientes producen grandes cantidades de IL-4 y expresan concentraciones anormalmente grandes del receptor de IL-4. Las células mononucleadas de sangre periférica (CMSP) aisladas de pacientes con DA tienen una menor capacidad de sintetizar IFN- γ , lo que se correlaciona inversamente con las concentraciones séricas de IgE. Entre las diferencias observadas entre las

Cuadro 11-2 Anomalías inmunorreguladoras en la dermatitis atópica

- Aumento de la síntesis de IgE
- Aumento de la concentración de IgE específica contra múltiples alérgenos, incluidos alimentos, aeroalérgenos, microorganismos y enterotoxinas
- Aumento de la expresión de CD23 en los linfocitos B y monocitos
- Aumento de la expresión superficial de Fc ϵ RI en las células presentadoras de antígenos en la piel
- Aumento de las concentraciones de la quimiocina cutánea quimiotáctica para linfocitos T (CTACK) y de la quimiocina regulada por el timo y la activación (TARC)
- Aumento de la secreción de interleucina-4 (IL-4), IL-5 e IL-13 por los linfocitos T cooperadores tipo 2 (Th2)
- Disminución de la secreción de interferón- γ por los linfocitos Th1
- Disminución de la actividad de los linfocitos T reguladores (Treg) CD4⁺/CD25⁺ tras la estimulación por superantígenos
- Disminución de la secreción de péptidos antimicrobianos por los queratinocitos
- Aumento de las concentraciones de adenosinmonofostato cíclico fosfodiesterasa monocítica, con incremento de IL-10 y de prostaglandina E₂

formas intrínseca y extrínseca de la DA, los linfocitos T derivados de la piel de la DA extrínseca interactuaron con los linfocitos B para apoyar la síntesis de IgE, mientras que los linfocitos T de la forma intrínseca de DA no lo hicieron¹⁰³.

Varios estudios han demostrado una mayor frecuencia de linfocitos Th2 con especificidad alérgica, tanto circulantes^{104,105} como a nivel de la lesión, que secretaban IL-4, IL-5 e IL-13 en pacientes con DA^{103,106}. Además, se ha descrito una mayor frecuencia de linfocitos con direccionamiento cutáneo (CLA⁺) tipo 2 productores de citocinas y una menor frecuencia de linfocitos CLA⁺ tipo 1 productores de citocinas en la sangre periférica de pacientes con DA¹⁰⁷. Además de actuar como responsable del cambio de isotipo específico de IgE, la IL-4 también inhibe la producción de IFN- γ y disminuye la diferenciación de linfocitos Th1¹⁰⁸. La importancia de las citocinas Th2 a la hora de dirigir la inflamación cutánea en la DA encuentra un fuerte respaldo en la observación de que un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea la acción de la IL-4 y la IL-13 reducía la gravedad cutánea de la DA¹⁰⁹.

Características inmunopatológicas

El estudio histológico rutinario de piel con aspecto clínicamente normal en la DA muestra una hiperplasia epidérmica leve y un infiltrado disperso predominantemente linfocítico en la dermis¹⁰². Las lesiones eczematosas agudas se caracterizan tanto por edema intercelular de la epidermis (espongiosis) como por edema intracelular. Se puede observar un infiltrado linfocítico disperso en la epidermis, mientras que en la dermis se aprecia un infiltrado perivenular marcado compuesto por linfocitos y algunos monocitos, con escasos eosinófilos, basófilos y neutrófilos. En las lesiones liquenificadas crónicas, la epidermis muestra una hiperqueratosis prominente con un aumento del número de células de Langerhans epidérmicas y un predominio de monocitos/macrófagos en el infiltrado dérmico.

La tinción inmunohistoquímica de las lesiones cutáneas agudas y crónicas en la DA muestra que los linfocitos son predominantemente CD3, CD4 y linfocitos T memoria CD45RO; es decir, los linfocitos que previamente han encontrado un antígeno (fig. 11-3)¹. Estas células también expresan CD25 y el antígeno leucocítico humano (HLA)-DR en su superficie, lo que es indicativo de la activación intralesión. Además, casi todos los linfocitos T que infiltran las lesiones cutáneas expresan concentraciones elevadas del receptor de direccionamiento linfocítico cutáneo, el antígeno linfocítico cutáneo (CLA).

El papel de los queratinocitos en la inflamación cutánea en la DA es cada vez más aceptado¹. Estas células son una fuente importante de linfopoyetina estromal tímica (TSLP), que activa las células dendríticas para activar a su vez a los linfocitos T con el fin de que produzcan IL-4 e IL-13 (diferenciación en linfocitos Th2). Los ratones modificados genéticamente para sobreexpresar TSLP en la piel desarrollan una inflamación similar a la DA¹¹⁰. Recientemente, se ha demostrado que los lipopéptidos derivados de la membrana de *S. aureus* inducen TSLP en los queratinocitos a través de la vía del receptor tipo Toll 2 (TLR2)-TLR6¹¹¹.

Aparte de producir citocinas proinflamatorias, los queratinocitos también desempeñan un papel vital en las respuestas cutáneas innatas al secretar péptidos antimicrobianos, incluidas las β -defensinas y catelicidinas- β humanas, en respuesta a la agresión microbiana o la lesión tisular. Sus queratinocitos producen menores cantidades de péptidos antimicrobianos, lo que puede predisponer a los pacientes con DA a su frecuente colonización e infección por *S. aureus*, virus y hongos¹¹². Se ha observado que la vitamina D interviene en la regulación de péptidos antimicrobianos en los queratinocitos¹¹³, y el tratamiento con vitamina D oral en pacientes con DA respalda esta hipótesis¹¹⁴. Se ha demostrado que en los pacientes con DA que reciben una suplementación con vitamina D oral, se previene la exacerbación invernal del eczema¹¹⁵.

Expresión de citocinas

La expresión de citocinas en lesiones de DA refleja la naturaleza de la inflamación subyacente (fig. 11-4). Hamid y cols.¹¹⁶ utilizaron la hibridación in situ para estudiar la expresión del ARNm de IL-4, IL-5 e IFN- γ en lesiones cutáneas agudas y crónicas, así como en la piel no afectada de pacientes con DA. En las biopsias de la piel atópica no afectada se observó un incremento significativo del número de células que expresaban el ARNm de la IL-4, pero no de la IL-5 ni del IFN- γ . Tanto las lesiones agudas como crónicas tenían una cantidad significativamente mayor de células positivas para IL-4 e IL-5 que la piel no afectada o sana. Ni la piel atópica afectada ni la no afectada presentaban una cantidad significativa de células que expresaban ARNm del IFN- γ .

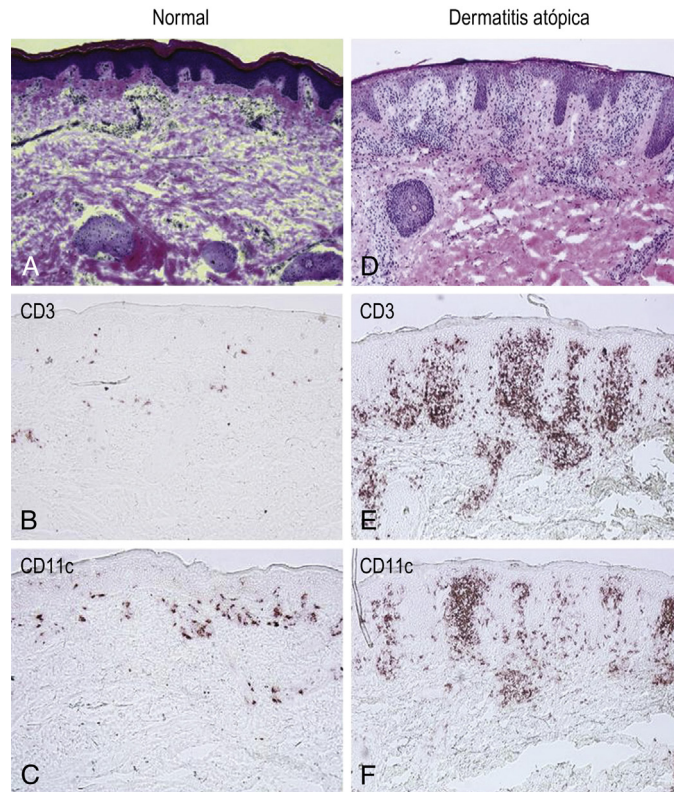


Figura 11-3 Inmunohistología de la dermatitis atópica comparada con la piel normal. Se observa una hiperplasia epidérmica con linfocitos T (CD3) y células dendríticas (CD11c) en la dermis superficial. (De Guttman-Yassky E, Nograles KE, Krueger JG. *Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis. Part I. Clinical and pathologic concepts.* *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1110-1118.)

Por el contrario, las lesiones cutáneas de DA crónica tenían significativamente menos células que expresaban ARNm de la IL-4 y significativamente más células que expresaban ARNm de la IL-5 que las lesiones agudas. Los linfocitos T constituían la mayor parte de las células que expresaban IL-5 tanto en las lesiones agudas como en las crónicas. Se observó una cantidad significativamente mayor de eosinófilos activados en las lesiones crónicas que en las agudas. Estos datos sugieren que, aunque tanto las lesiones agudas como crónicas en la DA se asocian con una mayor activación de los genes de la IL-4 e IL-5, la inflamación cutánea aguda se asocia con una expresión predominante de IL-4, mientras que la inflamación crónica se asocia con la expresión de IL-5 y la infiltración de eosinófilos.

También se ha observado que la expresión de la interleucina-13 es mayor en las lesiones de DA aguda que en las lesiones de DA crónica o psoriásicas¹¹⁷. Estos datos sugieren que la IL-13 puede estar implicada en la patogenia de la DA y respaldan aún más la hipótesis de que la inflamación aguda en la DA está mediada por citocinas de tipo Th2. Las lesiones crónicas tenían mayores cantidades de células positivas para el ARNm de la IL-12 en comparación con la piel de la DA aguda o no afectada. La IL-12 es un inductor potente de la síntesis de IFN- γ y, en consonancia con esta observación, se ha descrito una mayor expresión de IFN- γ en las lesiones de DA crónica¹¹⁸. A nivel clonal, los linfocitos T de pacientes con DA que tenían alergia a la leche de vaca mostraban una mayor producción de IL-4, mientras que la producción de IFN- γ era mayor en los pacientes tolerantes a la leche¹¹⁹. La producción de citocinas IL-5 e IL-13 mostraba una fuerte correlación con la producción de IL-4.

El prurito es un síntoma clave de la DA, y los procesos subyacentes son complejos¹²⁰. Los ratones con sobreexpresión de IL-31 (citocina derivada de linfocitos T) desarrollan un prurito intenso y dermatitis, y los pacientes con DA tienen linfocitos T CLA⁺ que producen mayores concentraciones de IL-31¹²¹. En pacientes con DA y en los que tienen dermatitis de contacto alérgica (DCA, otra dermatosis pruriginosa), la expresión de IL-31 se asocia con la expresión de IL-4 e IL-13, que son citocinas Th2 que caracterizan el fenotipo atópico¹²². Además, el superantígeno de *S. aureus* induce rápidamente la expresión de IL-31 en pacientes atópicos y, dado que los pacientes con

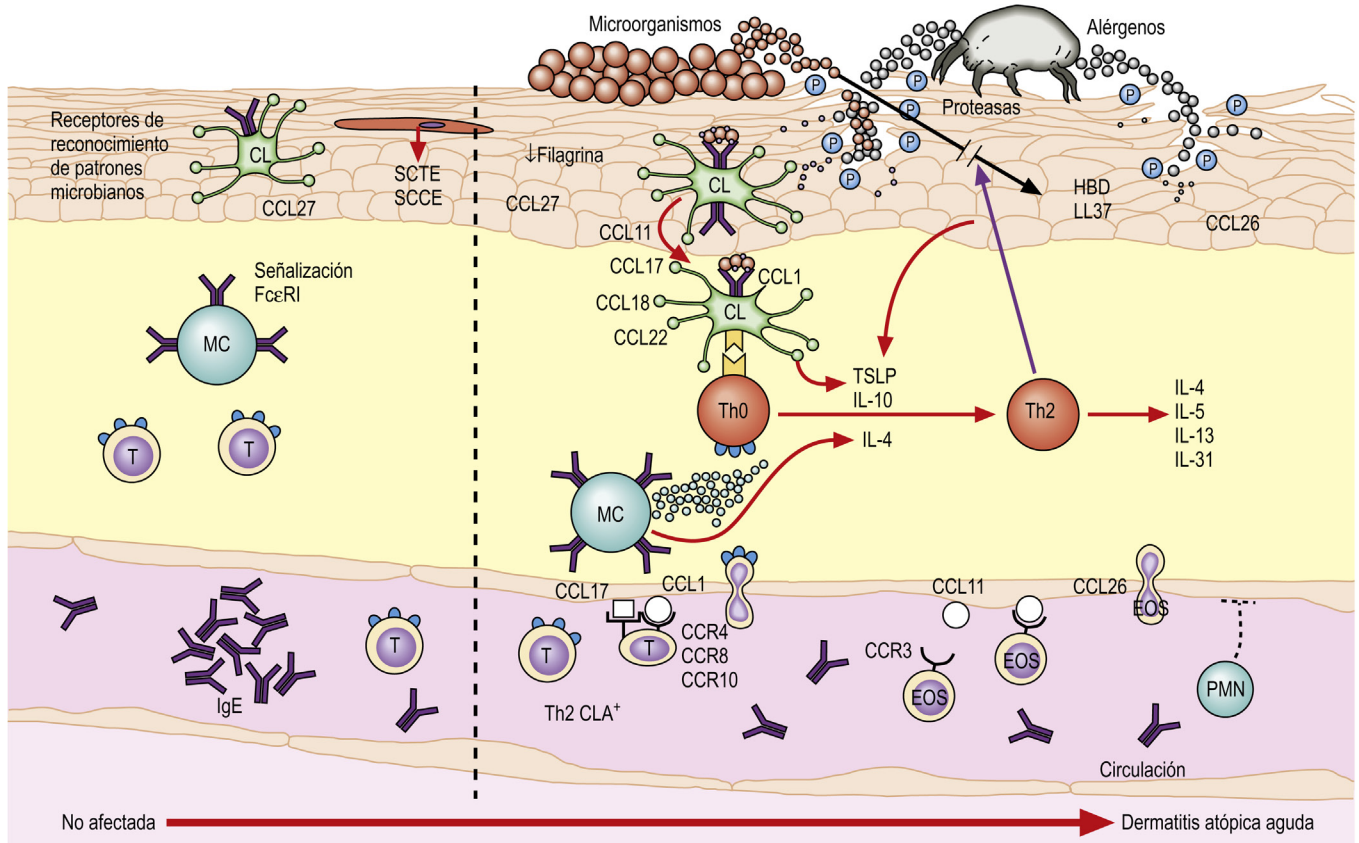


Figura 11-4 Anomalías inmunológicas en la progresión de la dermatitis atópica. CCL, ligando de la quimiocina C-C; CCR, receptor de quimiocina C-C; CL, célula de Langerhans; CLA, antígeno linfocítico cutáneo; hBD, beta-defensina humana; IL, interleucina; LL, catelicidina; MC, mastocito; PMN, polimorfonuclear neutrófilo; SCCE, enzima quimotriptica del estrato córneo; SCTE, enzima triptica del estrato córneo; T, linfocito T; Th, linfocito T cooperador; TSLP, linfopoyetina estromal tímica. (Reproducida de *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:cover.)

DA se colonizan intensamente por *S. aureus* productor de toxina, esto puede contribuir aún más a su prurito¹²³. Los inhibidores de la calcineurina y otros agentes dirigidos contra los linfocitos T reducen eficazmente el prurito en los pacientes con DA, y los nuevos hallazgos sobre el papel de la IL-31 en la DA pueden revelar nuevas dianas para el tratamiento contra el prurito.

Como ya se ha descrito, cada vez se apunta más a la citocina TSLP derivada de los queratinocitos como el «interruptor maestro» de la inflamación alérgica¹²⁴. En la DA, el ambiente de citocinas Th2 inducido por la TSLP puede participar en un círculo vicioso que influye en la barrera cutánea y la colonización microbiana¹¹¹. Se ha demostrado que las variantes genéticas de la TSLP se asocian con la DA y el eczema herpético^{125,126}.

Papel de la IgE en la inflamación cutánea

En los pacientes con DA, la IgE puede desempeñar un papel importante en las reacciones mediadas por células inducidas por alérgenos que implican a los linfocitos tipo Th2, que son distintas de las reacciones de hipersensibilidad retardada convencionales mediadas por linfocitos tipo Th1¹²⁷. Las reacciones bifásicas dependientes de IgE suelen asociarse con reacciones alérgicas clínicamente significativas y pueden contribuir al proceso inflamatorio de la DA. Las reacciones de tipo inmediato relacionadas con la liberación de mediadores pueden causar el prurito y el eritema que aparecen después de la exposición a alérgenos relevantes. Las reacciones de fase tardía dependientes de IgE pueden causar a continuación síntomas más persistentes. El infiltrado de linfocitos T en las reacciones de fase tardía inducidas por alérgenos presenta una mayor expresión del ARNm de IL-3, IL-4, IL-5 y GM-CSF, pero no de IFN- γ . Por tanto, estos linfocitos son similares a los linfocitos tipo Th2 observados en las lesiones de DA. Además, la reacción cutánea de fase tardía se asocia a un patrón de expresión de la molécula de adhesión celular (CAM) similar al de la DA. Por tanto, una reacción sostenida de la fase tardía dependiente de IgE puede formar parte del proceso inflamatorio crónico en los pacientes con DA.

Además, las células de Langerhans (CL) epidérmicas en la piel con DA expresan IgE en su superficie celular y son significativamente más eficaces que las CL negativas para IgE a la hora de presentar alérgenos a los linfocitos T¹²⁸. Asimismo, las CL de pacientes atópicos tienen un nivel mucho mayor de expresión de FcεRI¹²⁹. La captura y presentación eficaces de los alérgenos a los linfocitos Th2 en la piel atópica puede ser un mecanismo importante para la activación mantenida de los linfocitos T locales.

Respuesta celular similar a Th2 dirigida a la piel

En varios estudios se ha demostrado la existencia de similitudes importantes entre la inflamación alérgica del asma y de la DA. Entre las características comunes, se incluyen la infiltración local de linfocitos tipo Th2 en respuesta a alérgenos, el desarrollo de IgE específica contra los alérgenos, un proceso inflamatorio crónico y una hiperreactividad específica de órgano. En ambas enfermedades, los linfocitos tipo Th2 de memoria secretores de IL-4 e IL-5 tienen un papel central en la inducción de respuestas IgE locales y en el reclutamiento de eosinófilos¹¹⁶. El reconocimiento de la heterogeneidad de los linfocitos T en función de la expresión de receptores de direccionamiento selectivos de tejidos sugiere que la propensión individual a enfermedades alérgicas específicas puede depender de contra qué órganos terminales se dirijan los linfocitos T efectores. A este respecto, los linfocitos T que migran a la piel expresan CLA, mientras que la mayoría de los linfocitos T memoria/efectores aislados de vías respiratorias de pacientes asmáticos no lo expresan.

En un estudio de pacientes con DA inducida por la leche, los linfocitos T con reactividad frente a la caseína expresaban niveles significativamente superiores de CLA que los linfocitos T con reactividad frente a *Candida albicans* de estos pacientes o que los linfocitos T con reactividad contra la caseína de pacientes con enterocolitis o gastroenteritis eosinofílica inducida por la leche¹³⁰. Una evidencia adicional de que ciertos subgrupos de linfocitos T se dirigen contra órganos terminales selectivos en la inflamación alérgica proviene de los datos que muestran que la proliferación de los linfocitos T específicos de los ácaros del polvo en pacientes sensibilizados contra los ácaros y que tienen DA se localizaba en la fracción de linfocitos T que expresaban CLA¹³¹. En contraste, los linfocitos T aislados de pacientes asmáticos con alergia a ácaros que proliferaban tras la exposición a los alérgenos relevantes eran CLA⁻. Además, los linfocitos T que expresan CLA aislados de pacientes con DA, pero no los procedentes de controles sanos, mostraban signos de activación (expresión de HLA-DR) y también producían espontáneamente IL-4, pero no IFN-γ. Esto sugiere que la función efectora de los linfocitos T en la DA está estrechamente relacionada con la expresión de CLA.

TRATAMIENTO

Tratamiento convencional

Los conocimientos actuales sobre la fisiopatología de la DA respaldan el concepto de que la evaluación del papel de los alérgenos, los agentes infecciosos, los irritantes, el ambiente físico y los estresantes emocionales es tan importante como comenzar el tratamiento con agentes de primera línea. Los aspectos agudos y crónicos de la DA deben tenerse en cuenta al diseñar un plan de tratamiento individualizado. Los pacientes deberían comprender que el tratamiento no es curativo, pero que la evitación de los factores agravantes, junto con unos cuidados diarios adecuados de la piel puede controlar los síntomas y mejorar el pronóstico a largo plazo. Se han publicado revisiones exhaustivas sobre el tratamiento de los pacientes con DA (fig. 11-5)¹³²⁻¹³⁴.

Irritantes

Los pacientes con DA tienen un menor umbral de sensibilidad a los irritantes. Por tanto, el reconocimiento y la evitación de los irritantes son componentes integrales del tratamiento adecuado de esta enfermedad. Entre los irritantes, se encuentran los detergentes, jabones, productos químicos, contaminantes y materiales abrasivos, así como los extremos de temperatura y de humedad. En lugar de jabones, se deberían utilizar limpiadores con una mínima actividad desengrasante y un pH neutro. Se dispone de varios limpiadores suaves en formulaciones para pieles sensibles. Las prendas nuevas deberían lavarse antes de utilizarlas, para reducir el contenido de formaldehído y de otros productos químicos. La presencia de detergente residual en la ropa puede ser irritante y, aunque el cambio a un detergente más suave puede ser útil, es más beneficioso utilizar detergente líquido en lugar de en polvo y añadir un ciclo de aclarado adicional. Se deben evitar las prendas oclusivas. Deben utilizarse tejidos de algodón o de mezcla de algodón.

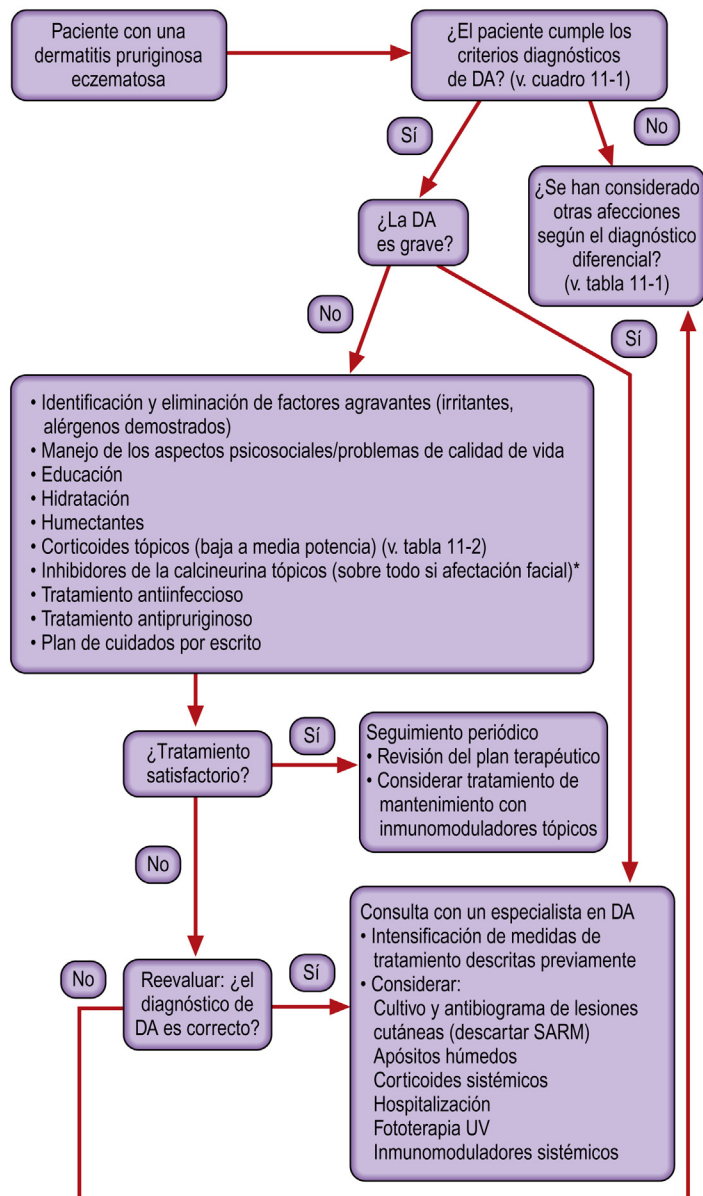


Figura 11-5 Manejo del paciente con dermatitis atópica (DA). SARM, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; UV, ultravioleta. *Advertencia en el prospecto: segunda línea, tratamiento intermitente para pacientes ≥ 2 años.

Lo ideal es que la temperatura en el hogar y en los entornos laborales sea templada para minimizar la transpiración. La natación suele tolerarse bien; sin embargo, dado que las piscinas se tratan con cloro o bromo, es importante que los pacientes se duchen y utilicen un jabón suave justo después, para eliminar estos productos químicos potencialmente irritantes, tras lo que deben aplicarse humectantes u oclusivos. Aunque la luz solar puede ser beneficiosa para algunos pacientes con DA, se deberían utilizar protectores solares para evitar las quemaduras solares. Los productos desarrollados para su uso facial suelen ser los mejor tolerados por los pacientes con DA. La exposición solar prolongada puede causar pérdidas por evaporación, sobrecalentamiento y transpiración, que pueden ser irritantes.

Alérgenos

La identificación de los alérgenos implica la realización de una anamnesis cuidadosa y de pruebas cutáneas selectivas de hipersensibilidad inmediata o pruebas in vitro cuando sea conveniente. Las pruebas cutáneas negativas con los controles apropiados tienen un valor predictivo elevado para descartar un alérgeno sospechoso. Las pruebas cutáneas positivas tienen una menor correlación con los

síntomas clínicos en la sospecha de DA inducida por alérgenos alimentarios y deberían confirmarse con una exposición de tipo doble ciego y controlada con placebo, a menos que el paciente tenga antecedentes de anafilaxia al alimento sospechoso. En los niños en quienes se haya realizado esta exposición, la leche, el huevo, el cacahuete, la soja, el trigo y el pescado suponen alrededor del 90% de los alérgenos alimentarios que exacerban la DA. Un dato más importante es que la evitación de los alimentos implicados en las exposiciones controladas produce una mejoría clínica^{74,78}.

Las dietas muy restrictivas, que pueden ser tanto arduas como a veces nutricionalmente poco adecuadas, casi nunca son necesarias, porque incluso los pacientes con múltiples pruebas de alergia positivas rara vez presentan sensibilidad clínica a más de tres alimentos evaluados. Se ha demostrado que las concentraciones de IgE específica en respuesta a cuatro alérgenos alimentarios medidas con el análisis Phadia ImmunoCAP –*huevo*, 7 kU_A/l (2 kU_A/l edad ≤2 años); *leche*, 15 kU_A/l (5 kU_A/l edad ≤2 años); *cacahuete*, 14 kU_A/l; y *pescado*, 20 kU_A/l– se asocian con una probabilidad mayor del 95% de reacción clínica.

Sin embargo, estas cifras no identifican el tipo ni la gravedad de la reacción¹³⁵. La prueba con parche para atopia ha revelado la presencia de sensibilización en algunos pacientes con DA, pero sigue siendo una herramienta de investigación¹³⁶.

Las medidas de control ambiental dirigidas a reducir la carga de ácaros del polvo pueden mejorar la DA en pacientes que presentan IgE específica contra los alérgenos de dichos ácaros⁸⁵. Estas medidas incluyen el uso de fundas de almohadas, colchones y colchones de muelles con tratamiento anti-ácaros del polvo, el lavado de las sábanas en agua caliente todas las semanas, eliminar las alfombras de los dormitorios y reducir los niveles de humedad en interiores. Los pacientes adultos con DA no sensibilizados contra los ácaros del polvo doméstico se beneficiaron del uso de fundas antialérgicas en igual medida que los pacientes sensibilizados, lo que sugiere que las fundas impermeables pueden reducir la exposición a otros alérgenos, irritantes u organismos infecciosos¹³⁷.

Factores psicosociales

Reconocer y tratar los trastornos del sueño tanto en los pacientes como en los cuidadores es fundamental en una enfermedad crónica recidivante como la DA⁷¹. El asesoramiento suele ser útil a la hora de afrontar las frustraciones asociadas con la DA. La relajación, la modificación conductual y la biorretroalimentación pueden ser beneficiosas, sobre todo para pacientes con rascado habitual¹⁶⁹.

Educación del paciente

Es importante que, tanto los pacientes como los cuidadores, aprendan que la DA es crónica, que conozcan sus factores agravantes y que sepan cuáles son las opciones terapéuticas adecuadas¹³⁸. Además, los pacientes y sus familias deberían recibir asesoramiento sobre la historia natural y el pronóstico, así como recibir un asesoramiento profesional apropiado. En el estudio ISOLATE (International Study of Life with Atopic Eczema), se ha observado que los pacientes y cuidadores suelen diferir el inicio del tratamiento para los episodios agudos de la DA y tienen dudas sobre los fármacos que se les prescriben¹³⁹. Los clínicos deberían ofrecer a los pacientes y a sus familias recomendaciones detalladas por escrito sobre los cuidados cutáneos y deberían revisar esta información durante el seguimiento. Se pueden obtener materiales educativos en la página de internet de la National Eczema Association (www.nationaleczema.org), una organización sin ánimo de lucro orientada a los pacientes. Además, se dispone de información por escrito y de un DVD sobre cuidados cutáneos en la página de internet de la Office of Professional Education, National Jewish Health (<http://www.nationaljewish.org/professionals/education/pro-ed/overview>).

Hidratación

La piel seca atópica presenta una mayor pérdida transepidérmica de agua y una menor capacidad de unirse al agua. Los pacientes también pueden tener menores concentraciones de ceramida en su piel, lo que reduce la capacidad de unión al agua, aumenta la pérdida transepidérmica de agua y disminuye el contenido de agua^{35,140}. Por tanto, la hidratación cutánea es un componente esencial del tratamiento. La mejor forma de restablecer la función de la barrera cutánea es limpiar el área afectada o bañarla durante alrededor de 10 minutos en agua caliente (no tibia) y después aplicar un agente oclusivo para retener el agua absorbida. La adición de sustancias como la avena o el bicarbonato sódico al agua del baño pueden tener un efecto calmante para algunos pacientes, pero no afectan a la absorción de agua. La hidratación de la cara o el cuello se puede lograr aplicando un paño húmedo o una toalla húmeda en la zona afectada. La aplicación del paño

húmedo puede aceptarse mejor si se cortan unos orificios para los ojos y la boca, que permiten mantener la funcionalidad del paciente. La dermatitis de las manos o de los pies puede tratarse sumergiendo la extremidad en un recipiente con agua. Durante los episodios agudos de DA, puede que el paciente tenga que bañarse varias veces al día, mientras que las duchas pueden ser adecuadas para las formas leve de la enfermedad. Es esencial utilizar una preparación oclusiva unos minutos después de hidratar la piel para evitar la evaporación, que es perjudicial para la epidermis. Los pacientes y sus familias deben conocer las técnicas de hidratación adecuada.

Los baños también pueden eliminar los alérgenos de la superficie cutánea y reducir la colonización por *S. aureus*. Se han recomendado los baños con lejía con hipoclorito sódico diluido para reducir las infecciones cutáneas (1/4 a 1/2 de una taza de lejía doméstica en una bañera llena de agua), pero este método puede causar irritación cutánea y debería utilizarse con precaución. En un pequeño estudio controlado sobre los baños con lejía diluida, Huang y cols.¹⁴¹ demostraron que los pacientes que recibieron tanto baños con lejía diluida como tratamiento con mupirocina intranasal presentaron unas reducciones promedio significativamente mayores respecto al nivel basal de las puntuaciones en la escala EASI que el grupo de placebo en las revisiones al mes y a los 3 meses. Sin embargo, los pacientes mantenían la colonización por *S. aureus*.

Humectantes y oclusivos

El uso de un emoliente eficaz, sobre todo cuando se combina con tratamiento de hidratación, ayuda a restaurar y conservar el estrato córneo y puede reducir la necesidad de corticoides tópicos¹⁴². Se dispone de humectantes en lociones, cremas y pomadas. Las lociones contienen más agua que las cremas y pueden ser más desecantes debido al efecto de evaporación. Tanto las lociones como las cremas pueden causar irritación cutánea secundaria a los conservantes y fragancias añadidos. Debido a que los humectantes suelen tener que aplicarse varias veces al día a largo plazo, deberían obtenerse en recipientes de 0,45 kg, si están disponibles. Se puede utilizar una manteca o aceite vegetal si se requiere un humectante barato. La vaselina es un oclusivo eficaz cuando se utiliza para mantener la hidratación después del baño.

Los alfa-hidroxiácidos afectan a la queratinización a través de la cohesión de los corneocitos y de la formación del estrato córneo y aumentan la formación de mucopolisacáridos y colágeno dérmicos. La evaluación de una emulsión de lactato de amonio al 12% mediante criterios clínicos y por métodos no invasivos demostró un aumento significativo de la capacitancia eléctrica, los lípidos de la superficie cutánea, la extensibilidad y la firmeza dérmicas, así como una mejoría de la función de la barrera cutánea y de la topografía de la superficie cutánea en todos los pacientes¹⁴³. El lactato de amonio mitigó la atrofia epidérmica y dérmica asociada con el uso tópico de corticoides¹⁴⁴.

En contraste con los cambios del metabolismo de los esfingolípidos causados por el envejecimiento, la enzima esfingomielina deacilasa se expresa en niveles elevados en la epidermis de los pacientes con DA y compite con la esfingomielinasa o la β -glucocerebrosidasa por el sustrato común esfingomielina o glucosilceramida¹⁴⁵. Esto provoca, a su vez, una deficiencia de ceramida en el estrato córneo en la DA. Mientras que una proporción equimolar de ceramidas, colesterol y el ácido graso esencial ácido linoleico o los ácidos grasos no esenciales palmítico o esteárico permite una reparación normal de la piel humana lesionada, se produce una mayor aceleración de la reparación de la barrera a medida que la proporción de cualquiera de estos ingredientes aumenta hasta el triple¹⁴⁶. Las cremas no esteroideas comercializadas como fármacos tienen formulaciones específicas y no se han comparado; aunque estas cremas no están reguladas por la Food and Drug Administration (FDA), requieren prescripción¹⁴⁷.

Corticoides

Los corticoides reducen la inflamación y el prurito, y son eficaces para los componentes tanto agudo como crónico de la DA. Influyen sobre múltiples células residentes e infiltrantes, sobre todo a través de la supresión de genes inflamatorios, reduciendo la inflamación y el prurito. Se dispone de corticoides tópicos en una amplia gama de formulaciones, oscilando de preparados de muy alta potencia (grupo 1) a otros de baja potencia (grupo 7) (tabla 11-2). El vehículo en el que se formula el producto puede alterar la potencia del corticoide y hacer que suba o baje en esta clasificación. Las formulaciones genéricas de corticoides tópicos deben tener el mismo ingrediente activo y la misma concentración que el producto original. Sin embargo, muchos genéricos no tienen la misma formulación del vehículo y la bioequivalencia del producto puede variar significativamente.

TABLA 11-2 Preparados seleccionados de corticoides tópicos*

Grupo	Preparados
1	Pomada/crema de propionato de clobetasol al 0,05% Pomada/crema de dipropionato de betametasona al 0,05%
2	Pomada de furoato de mometasona al 0,1% Crema de halcinónido al 0,1% Pomada/crema de fluocinónido al 0,05% Pomada/crema de desoximetasona al 0,25%
3	Pomada de propionato de fluticasona al 0,005% Pomada de halcinónido al 0,1% Pomada de valerato de betametasona al 0,1%
4	Crema de furoato de mometasona al 0,1% Pomada/crema de acetónido de triamcinolona al 0,1% Pomada de acetónido de fluocinolona al 0,025%
5	Crema de acetónido de fluocinolona al 0,025% Pomada de valerato de hidrocortisona al 0,2%
6	Pomada/crema/loción/gel de desonida al 0,05% Pomada/crema de dipropionato de aclometasona al 0,05%
7	Pomada/crema de hidrocortisona al 2,5% y 1%

*Los corticoides representativos se enumeran por grupo del 1 (superpotente) al 7 (menos potente). (Modificada de Stoughton RB. Vasoconstrictor assay-specific applications. En: Maibach HI, Surber C, eds. Topical corticosteroids. Basilea, Suiza: Karger; 1992:42-53.)

La elección del producto depende de la gravedad y distribución de las lesiones cutáneas. En general, se debería utilizar un corticoide tópico eficaz de la mínima potencia. Sin embargo, la elección de un preparado demasiado débil puede causar la persistencia o el empeoramiento de la DA. Las lesiones refractarias pueden responder a un corticoide tópico potente bajo oclusión, aunque esta se debe utilizar con cautela para evitar la aparición de cambios atróficos irreversibles. Cuando se tratan pacientes pediátricos, los clínicos deben conocer las indicaciones apropiadas según la edad (p. ej., crema de fluticasona al 0,05%, hasta 28 días en niños ≥ 3 meses; loción de fluticasona, ≥ 12 meses de edad; crema/pomada de mometasona, ≥ 2 años de edad).

Los efectos secundarios de los corticoides tópicos de baja y media potencia utilizados adecuadamente son infrecuentes. Se puede producir el adelgazamiento de la piel con atelectasias, equimosis, hipopigmentación, acné, estrías e infecciones secundarias. La cara, sobre todo los párpados, así como las áreas intertriginosas, son especialmente sensibles a estos efectos adversos y solo se deberían utilizar preparados de baja potencia sistemáticamente en estas áreas. La dermatitis perioral, caracterizada por eritema, descamación y pápulas-pústulas foliculares que aparecen alrededor de la boca, en los pliegues alares y a veces en la parte superolateral de los párpados, puede producirse por el uso de corticoides tópicos en la cara. La «adición a los esteroides» es un efecto adverso que se produce sobre todo en la cara de mujeres adultas tratadas con corticoides tópicos que refieren una sensación de quemazón. Los pacientes mejoran con la interrupción total de la corticoterapia¹⁴⁸. Los corticoides tópicos de alta potencia se deben utilizar con cautela, sobre todo bajo oclusión, porque pueden causar cambios atróficos significativos y efectos secundarios sistémicos.

Los corticoides tópicos están disponibles en diversas bases, como pomadas, cremas, lociones, soluciones, geles, aerosoles, aceite e incluso en cinta adhesiva (tabla 11-2). Por tanto, no es necesario elaborar estos fármacos. Las pomadas se usan en la mayoría de los casos con cura oclusiva y, por lo general, permiten una mejor administración del fármaco además de evitar las pérdidas por evaporación. Además, las pomadas se extienden de un modo más uniforme que otras cremas o soluciones. En un entorno húmedo, las cremas pueden tolerarse mejor que las pomadas, porque la mayor oclusión puede causar prurito o incluso foliculitis. Sin embargo, por lo general, las cremas y lociones son más fáciles de extender pero son menos eficaces y pueden contribuir a la sequedad e irritación cutáneas. Las soluciones se pueden utilizar en el cuero cabelludo y las áreas hirsutas, aunque el contenido de alcohol puede ser irritante, sobre todo si se usa en lesiones inflamadas o abiertas, y los aditivos usados para formular las distintas bases

pueden causar sensibilización. Además, la dermatitis de contacto alérgica debida a la molécula de corticoide se identifica cada vez con más frecuencia¹⁴⁹. Este diagnóstico suele ser difícil de establecer clínicamente porque puede presentarse como un eczema agudo o crónico. Las pruebas con parche se han realizado sobre todo con pivalato de tixocortol y budesonida. Las pruebas ampliadas se han asociado con reacciones falsas positivas y falsas negativas.

La prescripción de una cantidad inadecuada a menudo contribuye a un control subóptimo de la DA, sobre todo cuando los pacientes tienen una enfermedad crónica diseminada. Se requieren alrededor de 30 g de fármaco para cubrir todo el cuerpo de un adulto promedio. Se ha propuesto la unidad de punta del dedo (UPD) como medida para aplicar los corticoides tópicos y se ha estudiado en niños con DA¹⁵⁰. Esta es la cantidad de fármaco tópico que se extiende desde la punta del dedo a la articulación interfalángica distal en la cara palmar del dedo índice. Se requiere alrededor de 1 UPD para cubrir la mano o la ingle, 2 UPD para la cara o el pie, 3 UPD para un brazo, 6 UPD para la pierna y 14 UPD para el tronco. Se debe instruir a los pacientes sobre el uso adecuado de los corticoides tópicos.

La aplicación de un emoliente justo antes o sobre un preparado de un corticoide tópico puede reducir la eficacia del corticoide. Los pacientes suelen asumir que la potencia de su corticoide prescrito se basa únicamente en el porcentaje indicado tras el nombre del compuesto (p. ej., creen que la hidrocortisona al 2,5% es más potente que el clobetasol al 0,05%), por lo que pueden aplicarse los preparados incorrectamente. Además, los pacientes suelen recibir un corticoide de alta potencia y se les indica que lo interrumpan después de un tiempo, sin recibir un corticoide de menor potencia. Esto puede causar una reactivación de rebote de la DA, similar a lo que se observa con el tratamiento oral para la enfermedad. Un enfoque secuencial, con un preparado de potencia intermedia o alta (aunque por lo general no en la cara, las axilas ni las ingles), seguido de preparados de baja potencia puede ser más eficaz.

El tratamiento una vez al día puede mejorar el cumplimiento terapéutico por parte del paciente y ha sido eficaz para el propionato de fluticasona, una molécula con mayor afinidad de unión por el receptor corticoideo¹⁵¹. La mometasona tópica se ha estudiado en niños con DA y también se ha aprobado para su uso una vez al día¹⁵². Los corticoides tópicos suelen interrumpirse cuando la inflamación se resuelve, mientras que la hidratación y los humectantes se continúan. Es importante saber que la piel de aspecto normal en la DA muestra signos de disregulación inmunológica¹¹⁶. Más recientemente, se ha demostrado la existencia de anomalías de la barrera cutánea en la piel no lesional¹⁵³. Estos datos proporcionan un fundamento para el uso de corticoides tópicos como tratamiento «proactivo» o de mantenimiento¹⁵⁴.

En varios estudios con fluticasona, tras lograr el control de la DA con una pauta de una vez al día, se podía mantener el control a largo plazo con aplicaciones dos veces a la semana del corticoide tópico en zonas que previamente habían estado afectadas pero que ahora tenían un aspecto normal. Esta estrategia ha dado lugar a menos recidivas y a una menor necesidad de corticoides tópicos que el tratamiento «reactivo» del eczema.

Además de sus propiedades antiinflamatorias, los corticoides tópicos pueden reducir la colonización por *S. aureus* en pacientes con DA. En un ensayo de tipo doble ciego y aleatorizado de 1 semana con desonida comparada con un vehículo en niños con DA, las puntuaciones clínicas mejoraron y la densidad de *S. aureus* disminuyó significativamente en el grupo de desonida, pero no en el del vehículo¹⁵⁵.

Puede que algunos pacientes con DA no muestren una mejoría clínica con corticoides tópicos, debido tal vez a la sobreinfección o a una potencia inadecuada del fármaco. Además, la activación inmunitaria inducida por alérgenos puede alterar la respuesta de los linfocitos T a los glucocorticoides al inducir anomalías dependientes de las citocinas de la afinidad de unión al receptor de glucocorticoides¹⁵⁶. Las CMSP de pacientes con DA tienen una menor afinidad de unión al receptor de glucocorticoides, lo que puede mantenerse por la combinación de IL-2 e IL-4 in vitro. Además, la insensibilidad a los corticoides puede contribuir al fracaso terapéutico en algunos pacientes¹³¹. Se ha observado que las concentraciones endógenas de cortisol controlan la magnitud de las respuestas inflamatorias alérgicas cutáneas, lo que sugiere que una alteración de la respuesta a los corticoides podría contribuir a la DA crónica¹⁵⁷. De forma alternativa, Blotta y cols.¹⁵⁸ han sugerido que el tratamiento crónico con corticoides puede tener efectos inmunológicos perjudiciales, aunque insidiosos, en los pacientes alérgicos. Estos resultados se basan en datos in vitro que tal vez no reproduzcan el complejo medio existente en la inflamación alérgica. Una razón mucho más frecuente del fracaso del tratamiento corticoideo es la falta de cumplimiento

del régimen terapéutico. Los pacientes o progenitores suelen esperar una resolución rápida y permanente de la DA y se desilusionan por la falta de curación con el tratamiento actual. Un número significativo de pacientes y cuidadores también admiten la falta de cumplimiento con los corticoides tópicos prescritos debido al miedo a utilizar esta clase de fármacos^{139,159}. Estos hallazgos subrayan la necesidad tanto de educación como de tratamientos alternativos.

Los corticoides sistémicos, incluida la prednisona oral, deberían evitarse en el tratamiento de un trastorno crónico recidivante, como la DA¹³³. A menudo, los pacientes o los progenitores exigen una mejoría inmediata de la enfermedad y consideran que los corticoides sistémicos son más cómodos de usar que el tratamiento tópico. Sin embargo, la drástica mejoría que se observa con los corticoides sistémicos puede asociarse con un número igualmente significativo de reactivación de la DA tras la interrupción. Si se administra un ciclo corto de corticoides *orales*, los cuidados cutáneos tópicos deberían intensificarse durante el período de descenso de la dosis para suprimir la reactivación de rebote de la DA.

Inhibidores de la calcineurina tópicos

La aprobación de los inhibidores de la calcineurina tópicos (ICT) pomada de tacrolimús al 0,03% y crema de pimecrolimús al 1% supuso un hito en el tratamiento de la DA¹⁶⁰. Ambos fármacos no esteroideos han demostrado su eficacia, con un buen perfil de seguridad para el tratamiento hasta 4 años con la pomada de tacrolimús¹⁶¹ y hasta 2 años con la crema de pimecrolimús¹⁶². Un efecto secundario bastante frecuente con los ICT es una sensación transitoria de quemazón de la piel, aunque algunos pacientes pueden referir una quemazón o escozor más prolongado. Los ICT no se asocian a atrofia cutánea, por lo que son particularmente útiles en la cara y en las regiones intertriginosas. Los ICT pueden ser especialmente útiles en el tratamiento de los pacientes que no responden a esteroides¹⁶³. El seguimiento continuo y varias publicaciones recientes han demostrado que no existe una tendencia hacia una mayor frecuencia de sobreinfecciones virales, sobre todo eczema herpeticum, y que no se producen problemas con la respuesta a las vacunas infantiles¹⁶⁴.

En la actualidad, la pomada de tacrolimús al 0,03% está aprobada para el tratamiento intermitente de la DA moderada o grave en niños a partir de 2 años, la pomada de tacrolimús al 0,1% para el tratamiento intermitente de la DA moderada o grave en adultos y la crema de pimecrolimús al 1% para el tratamiento intermitente de pacientes a partir de 2 años con DA leve o moderada.

Aunque no hay evidencia de una relación causal entre el cáncer y los ICT, la FDA ha publicado una advertencia para la pomada de tacrolimús al 0,03% y al 0,1%, así como para la crema de pimecrolimús al 1%, debido a la falta de datos de seguridad a largo plazo. Además, los nuevos prospectos indican que estos fármacos se recomiendan como tratamientos de segunda línea y que su uso en niños menores de 2 años no se recomienda en la actualidad. Se están realizando estudios de seguridad a largo plazo con ICT en pacientes con DA, incluidos lactantes y niños. Un grupo de trabajo conjunto del American College of Allergy, Asthma and Immunology y de la American Academy of Allergy, Asthma and Immunology revisó los datos disponibles y concluyó que las relaciones beneficio:riesgo de la pomada de tacrolimús al 0,03% y al 0,1%, así como para la crema de pimecrolimús al 1% son similares a las de las terapias más convencionales para el tratamiento del eczema crónico recidivante¹⁶⁵. Además, en un estudio de casos y controles anidados de una amplia base de datos ($n = 293.253$), no se observó un mayor riesgo de linfoma en pacientes con DA tratados con ICT¹⁶⁶.

Los estudios activos con ICT han demostrado que la crema de pimecrolimús al 1% se tolera bien y es eficaz en lactantes de 3-23 meses de edad con DA^{167,168}. Dada la naturaleza crónica y recidivante de la DA, la cuestión de si el tratamiento con ICT para los primeros signos o síntomas de la enfermedad podría influir en la evolución a largo plazo se abordó en ensayos clínicos de hasta 1 año de duración con crema de pimecrolimús al 1%¹⁶⁹. El principal parámetro de eficacia fue la incidencia de exacerbaciones y la necesidad de un rescate con corticoides tópicos. En el estudio en lactantes, el 64% del grupo de pimecrolimús frente al 35% del grupo de vehículo no requirió corticoides tópicos durante el estudio¹⁶⁸. El análisis de subgrupos mostró la existencia de un número significativamente menor de exacerbaciones en los niños tratados con pimecrolimús, con independencia de la gravedad clínica, incluida la DA grave. Estos estudios sugieren que el uso más precoz de un ICT puede mejorar el control de la enfermedad a largo plazo, con menos exacerbaciones y una necesidad significativamente menor de terapia de rescate con corticoides

tópicos. A semejanza del uso proactivo de corticoides tópicos, varios estudios sobre la pomada de tacrolimús tanto en adultos como en niños han demostrado la eficacia de esta estrategia¹⁵⁴. El tratamiento proactivo con pomada de tacrolimús se ha aprobado para su uso en Europa durante un máximo de 12 meses en pacientes a partir de 2 años.

Preparados de alquitrán

Los extractos del alquitrán mineral tienen propiedades antiinflamatorias que no son tan pronunciadas como las de los corticoides tópicos. Sin embargo, en un estudio en el que se utilizó la prueba de parche para atopía, el alquitrán mostró una eficacia similar a un corticoide tópico en cuanto a su capacidad de inhibir la llegada de células proinflamatorias y respecto a la expresión de moléculas de adhesión celular (CAM) en respuesta a la exposición epicutánea a alérgenos. Los preparados de alquitrán utilizados con corticoides tópicos en la DA crónica pueden reducir la necesidad de preparados corticoideos más potentes. Un champú de alquitrán suele ser beneficioso cuando está afectado el cuero cabelludo. El uso de preparados de alquitrán en la piel con inflamación aguda debería evitarse, porque puede causar irritación cutánea. Aparte de la sequedad o la irritación, los efectos secundarios asociados con los productos de alquitrán son infrecuentes, pero incluyen las reacciones de fotosensibilidad y una foliculitis pustulosa.

Apósitos húmedos

Los apósitos oclusivos húmedos reducen el prurito y la inflamación, actúan como barrera contra los traumatismos asociados al rascado y mejoran la penetración de los corticoides tópicos¹³³. Además, el tratamiento oclusivo húmedo puede ayudar con la recuperación de la barrera epidérmica que persiste incluso tras interrumpir el tratamiento oclusivo¹⁷¹. En un estudio, los niños con DA grave mostraron una mejoría clínica significativa tras 1 semana de tratamiento utilizando vendas tubulares aplicadas sobre corticoides tópicos diluidos¹⁷². No se observaron diferencias significativas entre varias diluciones de un corticoide de potencia intermedia, lo que sugiere que el beneficio clínico puede lograrse mediante esta estrategia en pacientes con una afectación más grave incluso con el uso de corticoides de menor potencia. Aunque no se han publicado estudios a largo plazo con terapia oclusiva húmeda, la mayor parte de la mejoría de este último estudio se produjo durante la primera semana. En una estrategia alternativa, se ha utilizado la ropa, usando una primera capa húmeda (pijamas o ropa interior larga), con una segunda capa seca por encima (pijama o sudadera)¹³³. Las manos y los pies pueden cubrirse con vendajes tubulares húmedos bajo vendajes tubulares secos. Como alternativa, la cara, el tronco o las extremidades pueden cubrirse con gasas húmedas, después con gasas secas y fijarlas en su posición con un vendaje elástico o con fragmentos de vendaje tubular. Los vendajes pueden retirarse cuando se hayan secado, o pueden volver a mojarse. Los vendajes suelen tolerarse mejor por la noche.

El uso excesivo de vendajes oclusivos húmedos puede causar enfriamiento, maceración cutánea o, de forma infrecuente, infección secundaria. Debido a que esta estrategia puede ser muy laboriosa, es mejor reservarla para la exacerbaciones agudas de la DA, junto con un uso selectivo en áreas de dermatitis resistente. Los prospectos recomiendan que los ICT no se utilicen bajo ningún vendaje oclusivo.

Tratamiento antiinfeccioso

Puede ser necesario utilizar antibióticos sistémicos para tratar la DA cuando existe una infección secundaria por *S. aureus*¹³³. El tratamiento con penicilinas semisintéticas o cefalosporinas de 1.ª o 2.ª generación durante 7-10 días suele ser eficaz. Los microorganismos resistentes a eritromicina son bastante frecuentes, por lo que los macrólidos son alternativas menos útiles. Por desgracia, la recolonización tras un ciclo de tratamiento antiestafilocócico se produce con rapidez¹⁷³. Sin embargo, se debería evitar el tratamiento antibiótico de mantenimiento, porque puede causar la colonización por microorganismos resistentes a metilicina. El antibiótico antiestafilocócico tópico mupirocina, aplicado tres veces al día en las áreas afectadas durante 7-10 días, puede ser eficaz para tratar las áreas de afectación local. Un tratamiento dos veces al día durante 5 días con un preparado nasal de mupirocina puede reducir el estado de portador nasal de *S. aureus*, lo que puede ser beneficioso clínicamente en pacientes con DA. Aunque los limpiadores antibacterianos pueden ser eficaces para reducir la flora cutánea bacteriana, pueden causar una irritación cutánea significativa. Sin embargo, en un estudio de tipo doble ciego y controlado con placebo, se observó que los baños diarios con un jabón antimicrobiano que contenía triclocarbano al

1,5% reducía la colonización por *S. aureus* y causaba una mejoría clínica significativamente mayor que el jabón de placebo¹⁷⁴ (v. la descripción previa de los baños con lejía).

Los pacientes con eczema herpético diseminado, denominado también erupción variceliforme de Kaposi, suelen requerir un tratamiento con aciclovir sistémico⁵⁴. Las infecciones herpéticas cutáneas recidivantes pueden controlarse con aciclovir oral profiláctico a diario. La dermatofitosis superficial y las infecciones por *M. sympodialis* pueden tratarse con fármacos antifúngicos tópicos (o, en pocas ocasiones, sistémicos)⁵⁴.

Agentes antipruriginosos

El prurito es el síntoma más frecuente y a menudo el peor tolerado de la DA. Incluso una reducción parcial del prurito puede mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes con DA grave. La participación de la histamina en el prurito de la DA se ha cuestionado, y un estudio mediante microdiálisis dérmica de la desgranulación de los mastocitos concluyó que el prurito se debe a mediadores distintos a la histamina¹⁷⁵. Los neuropéptidos o citocinas pueden ser mediadores importantes, porque los agentes de acción central, como los antagonistas del receptor opioide han sido eficaces contra el prurito de la DA¹⁷⁶. El uso de ciclosporina A, que disminuye la transcripción de varias citocinas proinflamatorias, provoca una mejoría rápida del prurito en muchos pacientes con DA¹⁷⁷.

La eficacia de los antihistamínicos sistémicos y de los ansiolíticos puede deberse sobre todo a sus efectos tranquilizantes y sedantes, y se pueden utilizar especialmente por la noche para evitar la somnolencia diurna. El antidepresivo tricíclico doxepina, que tiene afinidad de unión por los receptores tanto H₁ como H₂ de la histamina, así como una semivida prolongada, puede administrarse en dosis única de 10-50 mg por la noche en adultos. Si el prurito nocturno sigue siendo intenso, puede ser útil utilizar un sedante para lograr un descanso adecuado. Aunque se ha descrito que es ineficaz para tratar el prurito asociado a la DA, los antihistamínicos de segunda generación han demostrado un beneficio clínico modesto, al menos en algunos pacientes con DA¹⁷⁸.

El tratamiento de la DA con antihistamínicos tópicos y anestésicos tópicos debería evitarse debido a la posible sensibilización. Aunque en un estudio de 1 semana, la crema de doxepina tópica al 1% produjo una reducción significativa del prurito sin sensibilización¹⁷⁹, no se evaluó la reexposición al fármaco tras el ciclo de 7 días de tratamiento. Posteriormente se han publicado casos de reacciones a la doxepina tópica¹⁸⁰.

Hospitalización en caso de enfermedad recalcitrante

Los pacientes con DA que presentan eritrodermia o un aspecto tóxico pueden requerir hospitalización. La hospitalización también puede ser apropiada para pacientes con DA diseminada grave refractaria al tratamiento de primera línea. A menudo, retirar al paciente de los alérgenos ambientales o de los factores estresantes, junto con una educación intensa y la comprobación del cumplimiento terapéutico produce una mejoría clínica marcada. En este contexto, también se pueden realizar exposiciones de provocación controladas adecuadamente para ayudar a identificar los posibles factores desencadenantes. Esto puede realizarse en hospitalización de día¹³³.

Ciclosporina A

El beneficio de la ciclosporina A en la DA grave en adultos se ha demostrado en estudios controlados con placebo^{181,182}. Un estudio de 1 año con ciclosporina A (5 mg/kg/día) en una población pediátrica utilizando un tratamiento intermitente o continuo no demostró diferencias significativas entre estas dos estrategias respecto a la eficacia de los parámetros de seguridad, y un subgrupo de pacientes permanecía en remisión después de interrumpir el tratamiento¹⁸³. Además, los niños de incluso 22 meses respondieron a la ciclosporina A en dosis bajas (2,5 mg/kg/día)¹⁸⁴. En un metaanálisis de 15 estudios que incluyó 602 pacientes con DA, se observó que la ciclosporina A reducía siempre la gravedad de la enfermedad en todos los estudios¹⁸⁵.

El tratamiento con ciclosporina A a corto plazo puede aumentar las concentraciones séricas de urea, creatinina y bilirrubina, pero estos valores se normalizan al interrumpir el tratamiento. Debido a la preocupación sobre una nefrotoxicidad progresiva o irreversible con el tratamiento prolongado, se han evaluado algunos pacientes que recibían tratamiento de mantenimiento. En un estudio, los pacientes con DA grave tratada con ciclosporina A (5 mg/kg/día durante 6 semanas) se monitorizaron hasta la recidiva y después se trataron con un segundo ciclo de 6 semanas¹⁸⁶.

Aunque este régimen no produjo una remisión duradera en la mayoría de los pacientes, un subgrupo pareció obtener un beneficio clínico prolongado. En otro estudio multicéntrico abierto y prospectivo, 100 adultos con DA grave se trataron durante un máximo de 48 semanas¹⁸⁷. Durante las primeras 8 semanas, se administró ciclosporina A en dosis de 2,5 mg/kg/día, tras lo que se ajustó según la respuesta clínica. La ciclosporina A mejoró con rapidez y de forma muy significativa todos los índices de actividad de la enfermedad, incluidos los signos y síntomas, la superficie corporal afectada, el prurito y la alteración del sueño.

Mofetil micofenolato

El mofetil micofenolato (MMF), un inhibidor de la biosíntesis de purina, se ha usado en las dermatosis inflamatorias. El fármaco se ha tolerado bien, aunque se han descrito casos de retinitis herpética. En un ensayo clínico aleatorizado de tipo ciego para el observador, se comparó el MMF con recubrimiento entérico (1.440 mg) con la ciclosporina A (5 mg/kg) como tratamiento a largo plazo en 55 pacientes adultos con DA grave¹⁸⁸. Durante la fase de mantenimiento, la actividad de la enfermedad fue comparable en ambos grupos del estudio. Los efectos secundarios en ambos grupos fueron leves y transitorios. Después de interrumpir el fármaco del estudio, la actividad de la enfermedad de los pacientes con ciclosporina A aumentó significativamente en comparación con los que recibieron MMF. En un análisis retrospectivo de 14 niños con DA tratados con MMF como monoterapia sistémica, 4 lograron una resolución completa, 4 mejoraron >90%, 5 mejoraron un 60-90% y uno no respondió¹⁸⁹. Las respuestas iniciales se produjeron en un plazo de 8 semanas (media 4 semanas), y los efectos máximos se alcanzaron tras 8-12 semanas (media 9 semanas) con dosis de MMF de 40-50 mg/kg/día en niños más pequeños y de 30-40 mg/kg/día en adolescentes. El MMF se toleró bien en todos los pacientes, sin complicaciones infecciosas ni anomalías de laboratorio.

Azatioprina

La azatioprina es un agente inmunosupresor sistémico que afecta a la síntesis y el metabolismo de los nucleótidos purínicos. Se ha demostrado que es eficaz en dermatosis como la DA recalcitrante grave¹³⁴. En una revisión sistemática de pacientes con DA refractaria, se ha demostrado una disminución global de la gravedad de la enfermedad tras un tratamiento activo con azatioprina¹⁹⁰.

La azatioprina tiene varios efectos secundarios, como mielosupresión, hepatotoxicidad, trastornos gastrointestinales, aumento de la sensibilidad a las infecciones y riesgo de cáncer cutáneo. El fármaco se metaboliza por la enzima tiopurina metiltransferasa; la deficiencia de TPMT debería descartarse antes de comenzar un tratamiento inmunosupresor oral con azatioprina. La posología recomendada de azatioprina para las indicaciones dermatológicas es de 1-3 mg/kg/día, pero debería ajustarse según las concentraciones de TPMT y hay que realizar análisis de sangre rutinarios. El inicio de la acción suele ser lento, y puede que los beneficios no se observen hasta varios meses después de haber empezado el tratamiento.

Metotrexato

El metotrexato es un antagonista del ácido fólico que interfiere con la síntesis de purinas y pirimidinas, con eficacia en la DA moderada a grave. En un estudio abierto de rango de dosis (mediana de dosis de 15 mg/semana), la actividad de la enfermedad disminuyó un 52% respecto al nivel basal después de 24 semanas¹⁹¹. Un grupo de pacientes presentaba una mejoría continuada más de 12 semanas después de interrumpir el tratamiento. En un estudio retrospectivo, el 75% de los pacientes tratados con dosis semanales de 7,5-25 mg de metotrexato por vía intramuscular mejoraron clínicamente más de un 70% después de 3 meses de tratamiento¹⁹². En otro estudio retrospectivo de metotrexato (10-25 mg) administrado semanalmente (8-12 semanas), el 80% de los pacientes con DA moderada a grave presentaron una disminución media de la puntuación de gravedad de la DA (SCORAD) del 44%¹⁹³. En un ensayo aleatorizado y de tipo ciego para el asesor realizado en pacientes con DA grave, se observó que el metotrexato (10-22,5 mg/semana) tenía una eficacia comparable a la de la azatioprina (1,5-2,5 mg/kg/día) tras 12 semanas de tratamiento¹⁹⁰.

La mejoría sintomática en los pacientes que responden puede aparecer ya a las 2 semanas y hasta 3 meses después de iniciar el tratamiento. Los pacientes que no responden a 15 mg de metotrexato semanal después de 3 meses es improbable que mejoren con un mayor incremento de la dosis¹⁹¹. Las náuseas y la elevación de las enzimas hepáticas son los efectos adversos más frecuentes y causan una interrupción transitoria o completa del tratamiento con metotrexato.

Fototerapia y fotoquimioterapia

La terapia con luz ultravioleta (UV) puede ser un tratamiento útil para la DA crónica recalcitrante, pero debería realizarse bajo la supervisión de un dermatólogo experto. Las modalidades más frecuentes de fototerapia son la UVB de banda estrecha, la UVB de banda ancha y la UVA1¹⁹⁴⁻¹⁹⁶. Los efectos adversos a corto plazo de la fototerapia pueden consistir en eritema, dolor cutáneo, prurito y pigmentación. Los posibles efectos adversos a largo plazo son el envejecimiento cutáneo prematuro y las neoplasias malignas cutáneas.

En un ensayo abierto en pacientes con DA moderada a grave, todos los pacientes mostraron una reducción $\geq 50\%$ de la puntuación en la escala SCORAD con fototerapia UVB de banda estrecha tres veces a la semana durante hasta 12 semanas¹⁹⁷. Los estudios de expresión génica e inmunohistoquímicos de piel tanto con lesión como sin ella han demostrado que las vías inmunitarias Th2, Th22 y Th1 estaban suprimidas y los parámetros de hiperplasia y diferenciación epidérmica estaban normalizados. La mejoría clínica se asoció a una disminución de las citocinas y quimiocinas asociadas a Th2/Th22 y, lo que es importante, a una normalización de la expresión de las proteínas de la barrera epidérmica. En una revisión retrospectiva de los niños con eczema grave que se habían tratado con UVB de banda estrecha, se observó que, en quienes habían completado más de 10 exposiciones, se logró una mejoría completa en el 40%, satisfactoria en el 23% y moderada en el 26%¹⁹⁸. De forma global, el tratamiento se toleró bien y la mediana de la duración de la remisión fue de 3 meses. En un análisis prospectivo sobre fototerapia UVB de banda estrecha, se observó que esta es una modalidad terapéutica eficaz y bien tolerada en los niños¹⁹⁹. En una revisión sistemática sobre la fototerapia en la DA, se observó que se debería utilizar UVA1 para controlar los episodios agudos de DA, mientras que las modalidades de UVB, sobre todo la banda estrecha, deberían utilizarse para el tratamiento de la DA crónica²⁰⁰. Sin embargo, un ciclo de 6 semanas de UVA1 y UVB de banda estrecha en dosis intermedias en un ensayo clínico aleatorizado no mostró diferencias significativas entre los tratamientos respecto a las escalas clínicas, la puntuación del prurito, o la calidad de vida relacionada con la salud²⁰¹. En un estudio de comparación aleatorizado y de tipo ciego para el investigador, con irradiación de cada mitad corporal mediante UVB de banda estrecha o UVA1 en dosis intermedia en adultos con DA, ambas modalidades disminuyeron significativamente la gravedad clínica y el infiltrado celular dérmico²⁰². Se debe señalar que la fototerapia UVB ha demostrado reducir significativamente los niveles de *S. aureus* productor de toxina en la piel de pacientes pediátricos con DA²⁰³.

La fotoquimioterapia con tratamiento mediante metoxipsoraleno oral seguida de UVA (PUVA) puede estar indicada en pacientes con DA grave, aunque se han publicado pocos estudios que la comparen con otros modos de fototerapia. En un ensayo cruzado aleatorizado de tipo ciego para el investigador, la PUVA demostró proporcionar una respuesta mejor a corto y a largo plazo que la UVA1 en dosis intermedia en pacientes con DA grave²⁰⁴. Los efectos adversos a corto plazo pueden consistir en eritema, prurito y pigmentación, mientras que los efectos adversos a largo plazo consisten en envejecimiento prematuro de la piel y neoplasias malignas cutáneas. Los psoralenos tópicos combinados con UVA pueden ser igual de eficaces. El tratamiento con PUVA en niños que tienen DA grave y supresión del crecimiento ha producido un crecimiento acelerado²⁰⁵. Sin embargo, el riesgo a largo plazo de neoplasias cutáneas malignas ha impedido por lo general el tratamiento de los niños con PUVA.

Inmunoterapia con alérgenos

Varios ensayos no controlados han sugerido que la desensibilización a los alérgenos específicos puede mejorar la DA. En un ensayo controlado de tipo doble ciego sobre la desensibilización con extracto de *Dermatophagoides pteronyssinus* (ácaro del polvo doméstico) adsorbido en tirosina (Der p 1), los niños con DA e hipersensibilidad inmediata a *D. pteronyssinus* no obtuvieron ningún beneficio clínico de la desensibilización en comparación con el placebo después de un ciclo de 8 meses de tratamiento²⁰⁶. En una segunda fase, los niños en quienes se administró inicialmente el extracto de *D. pteronyssinus* fueron asignados aleatoriamente para continuar con tratamiento activo o con placebo durante 6 meses más. Las puntuaciones clínicas sugirieron que la prolongación de la desensibilización fue más eficaz que el placebo, pero las cifras eran demasiado pequeñas para permitir unas conclusiones seguras. Un efecto placebo significativo puede haber ocultado cualquier efecto terapéutico adicional del tratamiento activo. En una revisión sistemática sobre

la inmunoterapia para la DA que incluyó 4 estudios comparables controlados con placebo, con un pequeño número de pacientes, el análisis estadístico demostró una mejoría significativa de los síntomas en los pacientes con DA que recibieron inmunoterapia subcutánea²⁰⁷.

Un ensayo controlado y aleatorizado sobre la inmunoterapia específica contra los ácaros del polvo en pacientes con DA sensibilizados mostró un efecto dependiente de la dosis sobre los síntomas de la enfermedad²⁰⁸. Un estudio abierto de pacientes con alergia a los ácaros del polvo doméstico y DA tratados por vía subcutánea con alergoide de ácaros del polvo mostró unas modificaciones serológicas e inmunológicas compatibles con tolerancia, además de unas reducciones significativas en la escala SCORAD objetiva y subjetiva²⁰⁹. Un estudio controlado con placebo y de tipo doble ciego de niños con DA tratados mediante inmunoterapia sublingual contra los ácaros del polvo mostró una diferencia significativa respecto a los valores basales de las puntuaciones en la escala visual analógica, de SCORAD y del uso de fármacos en el grupo de gravedad leve a moderada, mientras que los pacientes con enfermedad grave solo obtuvieron un beneficio marginal²¹⁰. Basándose en una revisión de los estudios disponibles, según el parámetro práctico más reciente, algunos datos indican que la inmunoterapia puede ser eficaz para los pacientes con DA cuando se asocia a sensibilidad a los aeroalérgenos²¹¹.

Terapias experimentales y no comprobadas

Inmunoglobulina intravenosa

Dado que la inflamación crónica y la activación de los linfocitos T parecen desempeñar un papel crucial en la patogenia de la DA, la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) en dosis alta podría tener efectos inmunomoduladores en esta enfermedad. La IGIV también podría interactuar directamente con organismos infecciosos o toxinas implicadas en la patogenia de la DA. Se ha demostrado que la IGIV contiene concentraciones elevadas de anticuerpos específicos de la toxina estafilocócica que inhiben la activación in vitro de los linfocitos T por las toxinas estafilocócicas²¹². El mecanismo de la inhibición de la IGIV era el bloqueo directo de la unión de la toxina a las células presentadoras de anticuerpos o de su presentación a estas. Además, se ha demostrado que la IGIV reduce la expresión de la proteína IL-4 en los pacientes con DA²¹³.

El tratamiento de la DA refractaria grave con IGIV ha proporcionado resultados contradictorios. Los estudios han sido de tipo no controlado y han incluido un número reducido de pacientes. En un estudio de 9 pacientes con DA grave tratados con IGIV (2 g/kg mensualmente con un total de 7 infusiones), la enfermedad cutánea mejoró ligeramente en 6 pacientes, pero su posología diaria media de prednisona no varió significativamente²¹⁴. Las concentraciones séricas medias de IgE no disminuyeron de forma significativa durante el tratamiento con IGIV y la producción in vitro de IgE por las CMSP tras la estimulación con IL-4 y anti-CD40 no estaba significativamente reducida. En contraste, en una revisión de 32 pacientes con DA tratados con IGIV en dosis altas, se observó una mejoría clínica en el 61% de los pacientes²¹⁵. Los adultos eran menos propensos a responder (48%) que los niños (90%). La duración de la respuesta también era más prolongada en los niños.

El tratamiento adyuvante en los adultos era más eficaz que la monoterapia (59% frente al 0%), mientras que la monoterapia era eficaz en el 90% de los niños. En un estudio aleatorizado y controlado con placebo, 48 niños con DA moderada a grave se trataron con 3 inyecciones de 2,0 g/kg de IGIV o con placebo a intervalos de 1 mes. Se realizaron evaluaciones tras cada inyección y a los 3 y 6 meses tras finalizar el tratamiento. El índice de gravedad de la enfermedad estaba significativamente disminuido a los 3 meses del tratamiento, en comparación con el valor basal. Sin embargo, la mejoría se redujo a los 6 meses del tratamiento.

Se necesitan más estudios controlados para responder a la pregunta de la eficacia de la IGIV de un modo más definitivo.

Omalizumab

Las publicaciones de casos aislados y pequeñas series de casos de pacientes con DA tratados con omalizumab han mostrado tanto beneficio clínico como falta de mejoría²¹⁷⁻²²³. Belloni y cols.²²² no encontraron marcadores específicos para identificar a los respondedores a omalizumab. En un análisis prospectivo, se evaluó la eficacia del omalizumab en 21 pacientes de 14-64 años con asma alérgica persistente grave y DA concomitante²²⁴. La gravedad de la DA se evaluó a los 0, 1, 3, 6 y 9 meses con la Investigator Global Assessment; la concentración sérica de IgE previa al tratamiento osciló de 18,2 a 8.396 UI/ml (media, 1.521 UI/ml). Los 21 pacientes mostraron

una mejoría clínica y estadísticamente significativa de su dermatosis. Sin embargo, en un ensayo controlado con placebo de omalizumab administrado durante 16 semanas a 20 pacientes con DA no se demostraron beneficios clínicos significativos²²⁵.

Interferón- γ humano recombinante

El interferón- γ suprime la síntesis de IgE e inhibe la función de los linfocitos Th2. El tratamiento con interferón- γ humano recombinante (rhIFN- γ) subcutáneo reduce la gravedad clínica y disminuye el recuento de eosinófilos circulantes totales en los pacientes con DA²²⁶. También se ha observado que la mejoría clínica se correlaciona con la reducción de los recuentos de leucocitos, eosinófilos y linfocitos, así como con la normalización de la proporción CD4/CD8 entre los linfocitos de gran tamaño. Los pacientes pueden mostrar una mejoría continuada varios meses después de interrumpir el tratamiento. En dos estudios abiertos a largo plazo, se ha demostrado su eficacia clínica en pacientes con DA que recibieron 50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ de rhIFN- γ a diario o en días alternos durante al menos 22 meses^{227,228}. En estos estudios, se demostró que los pacientes con DA pueden tratarse a largo plazo con rhIFN- γ sin empeoramiento de su enfermedad ni efectos adversos significativos. Esto es importante, pues el IFN- γ tiene efectos proinflamatorios en algunos contextos clínicos. Hay que destacar que una posología eficaz de rhIFN- γ se asocia a una disminución del recuento de eosinófilos, lo que sugiere que el rhIFN- γ actúa principalmente sobre la respuesta inflamatoria alérgica, en lugar de sobre la síntesis de IgE. Por tanto, un subgrupo de pacientes tratados con rhIFN- γ podría responder a un ajuste individualizado de su dosis terapéutica²²⁹.

Probióticos

Lactobacilli y *bifidobacteria* son microorganismos intestinales que supuestamente «educan» el sistema inmunitario neonatal convirtiendo las respuestas prenatales de predominio Th2 en respuestas inmunitarias equilibradas. Se ha demostrado que los lactobacilos activan las células dendríticas derivadas de monocitos para dirigir el desarrollo de linfocitos T reguladores²³⁰. Estos Tregs producían mayores niveles de IL-10 y eran capaces de inhibir la proliferación de los linfocitos T espectadores (*bystander*) de forma dependiente de la IL-10. Se ha demostrado que el mecanismo era la unión de una lectina tipo C, la proteína no integrina fijadora de la molécula de adhesión intercelular-3 específica de células dendríticas (DC-SIGN). Los anticuerpos bloqueantes de la DC-SIGN inhibían la inducción de los Tregs por estas bacterias probióticas, lo que subraya que la unión de DC-SIGN puede estimular activamente las células dendríticas para inducir los Tregs y podría explicar su efecto beneficioso en la DA.

Los ensayos clínicos en pacientes con DA han ofrecido resultados dispares. Además, estos suplementos no están regulados actualmente por la FDA²³¹⁻²³³. La administración de probióticos a mujeres embarazadas y después a recién nacidos de riesgo para prevenir la DA o incluso para tratar la DA establecida se abordó en una revisión de los intentos terapéuticos para desviar la supuesta respuesta Th2 en una etapa precoz de la vida a una respuesta Th1²³⁴. Aunque un meta-análisis sugirió un papel modesto de los probióticos en los niños con enfermedad moderadamente grave a la hora de reducir la puntuación SCORAD²³⁵, en otro se observó que la evidencia actual es más convincente sobre la eficacia de los probióticos en la prevención en lugar de en el tratamiento de la DA pediátrica²³⁶. Además, en un estudio diseñado para reproducir los efectos beneficiosos previos en pacientes con DA, se observó que la suplementación con *Lactobacillus* GG durante el embarazo y la primera etapa de la lactancia no redujo la incidencia de DA ni modificó la gravedad de la DA en los niños afectados, pero se asoció a una mayor tasa de episodios recidivantes de bronquitis con sibilancias²³⁷.

Una revisión Cochrane concluyó que los probióticos no son un tratamiento eficaz para la DA en los niños y que el tratamiento con probióticos conlleva un pequeño riesgo de efectos adversos²³⁸. Salfeld y Kopp²³⁹ señalaron los fallos de la metodología de algunos análisis y la heterogeneidad de los protocolos terapéuticos, y concluyeron que aún está por determinar la selección de la cepa o cepas más beneficiosas de probióticos, el uso de probióticos con o sin prebióticos y el momento en el que administrar la suplementación, junto con la dosis óptima y la vía de administración. Más recientemente, un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados realizado en 2011 en el que se intentó superar algunas de las limitaciones de revisiones previas, se observó una reducción de alrededor del 20% de la DA y de la DA asociada a IgE en lactantes y niños con el uso de probióticos²⁴⁰. Aunque estos resultados son alentadores, los probióticos para la prevención de la DA siguen siendo objeto de investigación.

Rituximab

El rituximab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 quimérico desarrollado para el tratamiento de neoplasias malignas de linfocitos B. En un ensayo clínico abierto, se administró a 6 pacientes con DA grave²⁴¹. Los pacientes recibieron dos infusiones intravenosas de rituximab (1.000 mg) con 2 semanas de intervalo. Todos los pacientes mostraron una mejoría clínica en un plazo de 4-8 semanas. La histología de las biopsias cutáneas mostró una mejoría significativa de la espongirosis y la acantosis, así como una disminución de los infiltrados dérmicos de linfocitos T y B. Mientras que los linfocitos B circulantes estaban por debajo de los niveles detectables, los linfocitos B de las lesiones se redujeron alrededor del 50%. La expresión de IL-5 e IL13 también se redujo después del tratamiento con rituximab. Aunque las concentraciones séricas totales de IgE se redujeron, las de IgE específicas de alérgeno no se modificaron.

Dupilumab

Se ha descrito recientemente que el dupilumab, un anticuerpo monoclonal anti-receptor de IL-4 alfa que bloquea la acción de la IL-4 y de la IL-13, produce una reducción rápida de la gravedad clínica de la DA y reduce el prurito en estos pacientes¹⁰⁹. La evaluación de biopsias cutáneas de pacientes con DA mostró que las firmas moleculares anormales características de la DA se revertían después del tratamiento con dupilumab²⁴².

Otros agentes en fase de investigación

Entre las terapias experimentales y no comprobadas para la DA, se incluyen los antifúngicos, la fitoterapia china tradicional, los ácidos grasos esenciales y los antagonistas del receptor de leucotrieno.

CONCLUSIONES

Aunque el diagnóstico de la DA sigue basándose en la identificación de signos y síntomas característicos, se han realizado avances significativos en la comprensión del papel de los defectos de la barrera epidérmica y de las anomalías inmunitarias en esta enfermedad cada vez más prevalente. Estos estudios han identificado nuevas mutaciones de proteínas clave del estrato córneo y una deficiencia de la síntesis de péptidos antimicrobianos por los queratinocitos, lo que contribuye a la colonización cutánea y a la infección en la DA. Otros estudios han mostrado un papel multifuncional de la IgE en la inflamación de la piel de pacientes con DA. Además, los linfocitos tipo Th2 con capacidad de direccionamiento cutáneo, los linfocitos Th22 recién descubiertos, las células de Langerhans, otras células dendríticas, los queratinocitos, los mastocitos y los eosinófilos contribuyen al complejo proceso inflamatorio en la DA. Estas observaciones han proporcionado el fundamento para el desarrollo de agentes inmunomoduladores y anti-inflamatorios en el tratamiento de la DA crónica²⁴³. La identificación de un marcador bioquímico o genético específico no sólo mejoraría las capacidades diagnósticas, sino que también daría lugar a estrategias más específicas para estudiar la epidemiología y la genética de la DA. Es indudable que los nuevos conocimientos sobre la patogenia de la DA permitirán descubrir agentes terapéuticos más específicos y tal vez incluso un método para la prevención de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Leung DYM, Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:769-79.
2. Hill LW, Sulzberger MB. Evolution of atopic dermatitis. *Arch Dermatol Syph* 1935;32:451-63.
3. Wallach D, Coste J, Tilles G, et al. The first images of atopic dermatitis: an attempt at retrospective diagnosis in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:684-9.
4. Kapoor R, Menon C, Hoffstad O, et al. The prevalence of atopic triad in children with physician-confirmed atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:68-73.
5. *Elias PM, Wakefield JS. Mechanisms of abnormal lamellar body secretion and the dysfunctional skin barrier in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:781-91.
6. Schultz Larsen F. Atopic dermatitis: a genetic-epidemiologic study in a population-based twin sample. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:719-23.
7. Schultz Larsen F, Diepgen T, Svensson A. The occurrence of atopic dermatitis in north Europe: an international questionnaire study. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:760-4.
8. Laughter D, Istvan JA, Tofte SJ, et al. The prevalence of atopic dermatitis in Oregon schoolchildren. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:649-55.
9. Shaw TE, Currie GP, Koudelka CW, et al. Eczema prevalence in the United States: data from the 2003 National Survey of Children's Health. *J Invest Dermatol* 2011;131:67-73.

10. Sugiura H, Umamoto N, Deguchi H, et al. Prevalence of childhood and adolescent atopic dermatitis in a Japanese population: comparison with the disease frequency examined 20 years ago. *Acta Derm Venereol* 1998;78:293-4.
11. Saeiki H, Iizuka H, Mori Y, et al. Prevalence of atopic dermatitis in Japanese elementary schoolchildren. *Br J Dermatol* 2005;152:110-4.
12. Williams HC. Is the prevalence of atopic dermatitis increasing? *Clin Exp Dermatol* 1992;17:385-91.
13. Zeiger RS, Heller S, Mellon M, et al. Genetic and environmental factors affecting the development of atopy through age 4 in children of atopic parents: a prospective randomized study of food allergen avoidance. *Pediatr Allergy Immunol* 1992;3:110-27.
14. Zeiger RS, Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:1179-90.
15. Kay J, Gawkrödger DJ, Mortimer MJ, et al. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:35-9.
16. Williams HC, Strachan DP, Hay RJ. Childhood eczema: disease of the advantaged? *Br Med J* 1994;308:1132-5.
17. Hayashi T, Kawakami N, Kondo N, et al. Prevalence of and risk factors for allergic diseases: comparison of two cities in Japan. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75:525-9.
18. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998;351:1225-32.
19. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, et al. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1251-8.
20. *Barnes KC. An update on the genetics of atopic dermatitis: scratching the surface in 2009. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:16-29.
21. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006;38:441-6.
22. *Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med* 2011;365:1315-27.
23. Brown SJ, Sandilands A, Zhao Y, et al. Prevalent and low-frequency null mutations in the filaggrin gene are associated with early-onset and persistent atopic eczema. *J Invest Dermatol* 2008;128:1591-4.
24. Henderson J, Northstone K, Lee SP, et al. The burden of disease associated with filaggrin mutations: a population-based, longitudinal birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:872-7.
25. Kim BE, Leung DY, Boguniewicz M, et al. Loricrin and involucrin expression is down-regulated by Th2 cytokines through STAT-6. *Clin Immunol* 2008;126:332-7.
26. Bergmann RL, Edenharter G, Bergmann KE, et al. Atopic dermatitis in early infancy predicts allergic airway disease at 5 years. *Clin Exp Allergy* 1998;28:965-70.
27. Gustafsson D, Sjöberg O, Foucard T, et al. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis: a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy* 2000;55:240-5.
28. Spergel JM, Mizoguchi E, Brewer JP, et al. Epicutaneous sensitization with protein antigen induces localized allergic dermatitis and hyperresponsiveness to methacholine after single exposure to aerosolized antigen in mice. *J Clin Invest* 1998;101:1614-22.
29. Fallon PG, Sasaki T, Sandilands A, et al. A homozygous frameshift mutation in the mouse *Flg* gene facilitates enhanced percutaneous allergen priming. *Nat Genet* 2009;41:602-8.
30. Nassif A, Chan SC, Storrs FJ, et al. Abnormal skin irritancy in atopic dermatitis and in atopy without dermatitis. *Arch Dermatol* 1994;130:1402-7.
31. Tabata N, Tagami H, Kligman AM. A twenty-four-hour occlusive exposure to 1% sodium lauryl sulfate induces a unique histopathologic inflammatory response in the xerotic skin of atopic dermatitis patients. *Acta Derm Venereol* 1998;78:244-7.
32. Bellou A, Kanny G, Fremont S, et al. Transfer of atopy following bone marrow transplantation. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:513-6.
33. Brinkman L, Raaijmakers JA, Bruijnzeel-Koomen C, et al. Bronchial and skin reactivity in asthmatic patients with and without atopic dermatitis. *Eur Respir J* 1997;10:1033-40.
34. Taha RA, Minshall EM, Miotto D, et al. Eotaxin and monocyte chemoattractant protein-4 mRNA expression in small airways of asthmatic and non-asthmatic individuals. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:476-83.
35. Taha RA, Leung DY, Minshall E, et al. Evidence for increased expression of eotaxin and monocyte chemoattractant protein-4 in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:1002-7.
36. Semper A, Heron K, Woollard A, et al. Surface expression of FcεRI on Langerhans cells of clinically uninvolved skin is associated with disease activity in atopic dermatitis, allergic asthma, and rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:411-9.
37. Vickers CF. The natural history of atopic eczema. *Acta Derm Venereol* 1980;92:113-5.
38. Linna O, Kokkonen J, Lahtela P, et al. Ten-year prognosis for generalized infantile eczema. *Acta Paediatr* 1992;81:1013-6.
39. Kissling S, Wuthrich B. Sites, types of manifestations and micromanifestations of atopic dermatitis in young adults: a personal follow-up 20 years after diagnosis in childhood. *Hautarzt* 1994;45:368-71.
40. Lammintausta K, Kalimo K, Raitala R, et al. Prognosis of atopic dermatitis: a prospective study in early adulthood. *Int J Dermatol* 1991;30:563-8.
41. Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:925-31.
42. Howell MD, Kim BE, Gao P, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:150-5.
43. Nograles KE, Zaba LC, Shemer A, et al. IL-22-producing 'T22' T cells account for upregulated IL-22 in atopic dermatitis despite reduced IL-17-producing TH17 T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1244-52.
44. Bisgaard H, Simpson A, Palmer CN, et al. Gene-environment interaction in the onset of eczema in infancy: filaggrin loss-of-function mutations enhanced by neonatal cat exposure. *PLoS Med* 2008;5:e131.
45. Rodriguez E, Baurecht H, Herberich E, et al. Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: robust risk factors for atopic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1361-70.
46. Van den Oord RA, Sheikh A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitization and allergic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b2433.

47. De Benedetto A, Rafaels NM, McGirt LY, et al. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:773-86.
48. Broccardo CJ, Mahaffey S, Schwarz J, et al. Comparative proteomic profiling of patients with atopic dermatitis based on history of eczema herpeticum infection and *Staphylococcus aureus* colonization. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:186-93.
49. *Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1980;92:44-7.
50. European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. *Dermatology* 1993;186:23-31.
51. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, et al. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Exp Dermatol* 2001;10:11-8.
52. Brydensholt HL, Loland L, Buchvald FF, et al. Development of atopic dermatitis during the first 3 years of life. *Arch Dermatol* 2006;142:561-6.
53. Bielory B, Bielory L. Atopic dermatitis and keratoconjunctivitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010;30:323-36.
54. *Boguniewicz M, Leung DY. Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:4-13.
55. Howell MD, Wollenberg A, Gallo RL, et al. Cathelicidin deficiency predisposes to eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:836-41.
56. Beck LA, Boguniewicz M, Hata T, et al. Phenotype of atopic dermatitis subjects with a history of eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:260-9.
57. Leung DY, Gao PS, Grigoryev DN, et al. Human atopic dermatitis complicated by eczema herpeticum is associated with abnormalities in gamma interferon response. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:965-73.
58. Gao PS, Leung DY, Rafaels NM, et al. Genetic variants in interferon regulatory factor 2 (IRF2) are associated with atopic dermatitis and eczema herpeticum. *J Invest Dermatol* 2012;132:650-7.
59. Casagrande BF, Fluckiger S, Linder MT, et al. Sensitization to the yeast *Malassezia sympodialis* is specific for extrinsic and intrinsic atopic eczema. *J Invest Dermatol* 2006;126:2414-21.
60. Cho SH, Strickland I, Boguniewicz M, et al. Fibronectin and fibrinogen contributes to the enhanced binding of *S. aureus* to atopic skin. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:269-74.
61. Leyden JE, Marples RR, Kligman AM. *Staphylococcus aureus* in the lesions of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1974;90:525-30.
62. Williams J, Vowels B, Honig P, et al. *S. aureus* isolation from the lesions, the hands, and the anterior nares of patients with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 1998;15:194-8.
63. Leyden J, Kligman A. The case for steroid-antibiotic combinations. *Br J Dermatol* 1977;96:179-87.
64. Schlievert PM, Strandberg KL, Lin YC, et al. Secreted virulence factor comparison between methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, and its relevance to atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:39-49.
65. Torgerson TR, Ochs HD. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked: Forkhead box protein 3 mutations and lack of regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:744-50.
66. Holland SM, DeLeo FR, Elloumi HZ, et al. *STAT3* mutations in the hyper-IgE syndrome. *N Engl J Med* 2007;357:1608-19.
67. Zhang Q, Davis JC, Lamborn IT, et al. Combined immunodeficiency associated with *DOCK8* mutations. *N Engl J Med* 2009;361:2046-55.
68. *Nixon RL, Diepgen T. Contact dermatitis. In: Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, editors. Middleton's allergy, principles and practice. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2014. p. 565-74.
69. Kelsay K, Klinnert M, Bender B. Addressing psychosocial aspects of atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010;30:385-96.
70. Koblenzer CS. Itching and the atopic skin. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:S109-13.
71. Kelsay K. Management of sleep disturbance associated with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:198-201.
72. Caubet JC, Eigenmann PA. Allergic triggers in atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010;30:289-307.
73. May CE. Objective clinical laboratory studies of immediate hypersensitivity reactions to foods in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 1976;58:500-15.
74. Sampson HA, McCaskill CC. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients. *J Pediatr* 1985;107:669-75.
75. Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:S114-22.
76. Van Reijssen FC, Felijs A, Wauters EA, et al. T-cell reactivity for a peanut-derived epitope in the skin of a young infant with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:207-9.
77. Schade RP, van Ieperen-van Dijk AG, Van Reijssen FC, et al. Differences in antigen-specific T-cell responses between infants with atopic dermatitis with and without cow's milk allergy: relevance of TH2 cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:1155-62.
78. Sampson HA, Broadbent K, Bernhisel-Broadbent J. Spontaneous basophil histamine release and histamine-releasing factor in patients with atopic dermatitis and food hypersensitivity. *N Engl J Med* 1989;321:228-32.
79. Van der Heijden F, Wierenga EA, Bos JD, et al. High frequency of IL-4 producing CD4⁺ allergen-specific T lymphocytes in atopic dermatitis lesional skin. *J Invest Dermatol* 1991;97:389-94.
80. Tuft L. Importance of inhalant allergens in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1949;12:211-9.
81. Tupker RA, De Monchy JG, Coenraede PJ, et al. Induction of atopic dermatitis by inhalation of house dust mite. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1064-70.
82. Clark RA, Adinoff AD. The relationship between positive aeroallergen patch test reactions and aeroallergen exacerbations of atopic dermatitis. *Clin Immunol Immunopathol* 1989;53:S132-40.
83. Langeveld-Wildschut EG, Bruijnzeel PL, Mudde GC, et al. Clinical and immunologic variables in skin of patients with atopic eczema and either positive or negative atopy patch test reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:1008-16.
84. Schafer T, Heinrich J, Wjst M, et al. Association between severity of atopic eczema and degree of sensitization to aeroallergens in schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1280-4.
85. Tan BB, Weald D, Strickland I, et al. Double-blind controlled trial of effect of housedust-mite allergen avoidance on atopic dermatitis. *Lancet* 1996;347:15-8.

86. Holm L, Ohman S, Bengtsson A, et al. Effectiveness of occlusive bedding in the treatment of atopic dermatitis: a placebo-controlled trial of 12 months' duration. *Allergy* 2001;56:152-8.
87. *Leung DY, Harbeck R, Bina P, et al. Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis: evidence for a new group of allergens. *J Clin Invest* 1993;92:1374-80.
88. Bunikowski R, Mielke M, Skarabis H, et al. Prevalence and role of serum IgE antibodies to the *Staphylococcus aureus*-derived superantigens SEA and SEB in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:119-24.
89. Nomura I, Tanaka K, Tomita H, et al. Evaluation of the staphylococcal exotoxins and their specific IgE in childhood atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:441-6.
90. Strickland I, Hauk PJ, Trumble AE, et al. Evidence for superantigen involvement in skin homing of T cells in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1999;112:249-53.
91. Bunikowski R, Mielke ME, Skarabis H, et al. Evidence for a disease-promoting effect of *Staphylococcus aureus*-derived exotoxins in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:814-9.
92. Herz U, Schnoy N, Borelli S, et al. A human-SCID mouse model for allergic immune response bacterial superantigen enhances skin inflammation and suppresses IgE production. *J Invest Dermatol* 1998;110:224-31.
93. Hofer MF, Harbeck RJ, Schlievert PM, et al. Staphylococcal toxins augment specific IgE responses by atopic patients exposed to allergen. *J Invest Dermatol* 1999;112:171-6.
94. Cardona ID, Goleva E, Ou L-S, et al. Staphylococcal enterotoxin B inhibits regulatory T cells by inducing glucocorticoid induced TNF receptor-related protein ligand on monocytes. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:688-95.
95. Hauk PJ, Hamid QA, Chrousos GP, et al. Induction of corticosteroid insensitivity in human PBMCs by microbial superantigens. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:782-7.
96. Strange P, Skov L, Lisby S, et al. Staphylococcal enterotoxin B applied on intact normal and intact atopic skin induces dermatitis. *Arch Dermatol* 1996;132:27-33.
97. Skov L, Olsen JV, Giorno R, et al. Application of staphylococcal enterotoxin B on normal and atopic skin induces upregulation of T cells via a superantigen-mediated mechanism. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:820-6.
98. Valenta R, Seiberler S, Natter S, et al. Autoallergy: a pathogenetic factor in atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:432-7.
99. Valenta R, Natter S, Seiberler S, et al. Molecular characterization of an autoallergen, Hom s 1, identified by serum IgE from atopic dermatitis patients. *J Invest Dermatol* 1998;111:1178-83.
100. Ochs RL, Muro Y, Si Y, et al. Autoantibodies to DFS 70 kd/transcription coactivator p75 in atopic dermatitis and other conditions. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105. (1211-1220).
101. Schmid-Grendelmeier P, Fluckiger S, Disch R, et al. IgE-mediated and T cell-mediated autoimmunity against manganese superoxide dismutase in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1068-75.
102. Leung DYM, Boguniewicz M, Howell M, et al. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2004;113:651-7.
103. Akdis CA, Akdis M, Simon D, et al. T cells and T cell-derived cytokines as pathogenic factors in the non-allergic form of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1999;113:628-34.
104. Kimura M, Tsuruta S, Yoshida T. Unique profile of IL-4 and IFN- γ production by peripheral blood mononuclear cells in infants with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:238-44.
105. Kimura M, Tsuruta S, Yoshida T. Correlation of house dust mite-specific lymphocyte proliferation with IL-5 production, eosinophilia, and the severity of symptoms in infants with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:84-9.
106. Van Reijssen FC, Bruijnzeel-Koomen CA, Kalthoff FS, et al. Skin-derived aeroallergen-specific T-cell clones of Th2 phenotype in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:184-93.
107. Teraki Y, Hotta T, Shiohara T. Increased circulating skin-homing cutaneous lymphocyte-associated antigen (CLA) + type 2 cytokine-producing cells, and decreased CLA+ type 1 cytokine-producing cells in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2000;143:373-8.
108. Vercelli J, Jabara HH, Lauener RP, et al. IL-4 inhibits the synthesis of IFN- γ and induces the synthesis of IgE in human mixed lymphocyte cultures. *J Immunol* 1990;144:570-3.
109. *Beck LA, Thaci D, Hamilton JD, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2014;371:130-9.
110. Yoo J, Omori M, Gyarmati D, et al. Spontaneous atopic dermatitis in mice expressing an inducible thymic stromal lymphopoietin transgene specifically in the skin. *J Exp Med* 2005;202:541-9.
111. Vu AT, Baba T, Chen X, et al. *Staphylococcus aureus* membrane and diacylated lipopeptide induce thymic stromal lymphopoietin in keratinocytes through the Toll-like receptor 2-Toll-like receptor 6 pathway. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:985-93.
112. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002;347:1151-60.
113. Schaubert J, Gallo RL. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:261-6.
114. Hata TR, Kotol P, Jackson M, et al. Administration of oral vitamin D induces cathelicidin production in atopic individuals. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:829-31.
115. Camargo CA Jr, Ganmaa D, Sidbury R, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:831-5.
116. Hamid Q, Boguniewicz M, Leung DY. Differential in situ cytokine gene expression in acute versus chronic atopic dermatitis. *J Clin Invest* 1994;94:870-6.
117. Hamid Q, Naseer T, Minshall EM, et al. In vivo expression of IL-12 and IL-13 in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:225-31.
118. Thepen T, Langeveld-Wildschut EG, Bihari IC, et al. Biphasic response against aeroallergen in atopic dermatitis showing a switch from an initial TH2 response to a TH1 response in situ: an immunocytochemical study. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:828-37.
119. Schade RP, van Ieperen-van Dijk AG, van Reijssen FC, et al. Differences in antigen-specific T-cell responses between infants with atopic dermatitis with and without cow's milk allergy: relevance of TH2 cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:1155-62.
120. Steinhoff M, Bienenstock J, Schmelz M, et al. Neurophysiological, neuroimmunological, and neuroendocrine basis of pruritus. *J Invest Dermatol* 2006;126:1705-18.
121. Bilsborough J, Leung DY, Maurer M, et al. IL-31 is associated with cutaneous lymphocyte antigen-positive skin homing T cells in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:418-25.

122. Neis MM, Peters B, Dreuw A, et al. Enhanced expression levels of IL-31 correlate with IL-4 and IL-13 in atopic and allergic contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:930-7.
123. Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, et al. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:411-7.
124. Ziegler SF, Artis D. Sensing the outside world: TSLP regulates barrier immunity. *Nat Immunol* 2010;11:289-93.
125. Gao PS, Rafaels NM, Mu D, et al. Genetic variants in thymic stromal lymphopoietin are associated with atopic dermatitis and eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1403-7.
126. Laberge S, Ghaffar O, Boguniewicz M, et al. Association of increased CD4⁺ T-cell infiltration with increased IL-16 gene expression in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:645-50.
127. Muller KM, Jaunin F, Masouye I, et al. Th2 cells mediate IL-4-dependent local tissue inflammation. *J Immunol* 1993;150:5576-84.
128. Mudde GC, van Reijnsen FC, Boland GJ, et al. Allergen presentation by epidermal Langerhans cells from patients with atopic dermatitis is mediated by IgE. *Immunology* 1990;69:335-41.
129. Jürgens M, Wollenberg A, Hanau D, et al. Activation of human epidermal Langerhans cells by engagement of the high affinity receptor for IgE. FcεRI. *J Immunol* 1995;155:5184-9.
130. Abernathy-Carver KJ, Sampson HA, Picker LJ, et al. Milk-induced eczema is associated with the expansion of T cells expressing cutaneous lymphocyte antigen. *J Clin Invest* 1995;95:913-8.
131. Santamaria Babi LF, Picker LJ, Soler MT, et al. Circulating allergen-reactive T cells from patients with atopic dermatitis and allergic contact dermatitis express the skin-selective receptor, the cutaneous lymphocyte-associated antigen. *J Exp Med* 1995;181:1935-40.
132. *Schneider L, Lio P, Boguniewicz M, et al. Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:295-9.
133. Boguniewicz M, Nicol N, Kelsay K, et al. A multidisciplinary approach to evaluation and treatment of atopic dermatitis. *Semin Cutan Med Surg* 2008;27:115-27.
134. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults. European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:152-69.
135. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:S470-5.
136. Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, et al. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:923-9.
137. Holm L, Ohman S, Bengtsson A, et al. Effectiveness of occlusive bedding in the treatment of atopic dermatitis: a placebo-controlled trial of 12 months' duration. *Allergy* 2001;56:152-8.
138. Nicol NH, Ersser SJ. The role of the nurse educator in managing atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010;30:369-83.
139. Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:226-32.
140. Imokawa G, Abe A, Jin K, et al. Decreased level of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis: an etiologic factor in atopic dry skin? *J Invest Dermatol* 1991;96:523-6.
141. Huang JT, Abrams M, Tloughan B, et al. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis decreases disease severity. *Pediatrics* 2009;123:e808-14.
142. Lucky AW, Leach AD, Laskarzewski P, et al. Use of an emollient as a steroid-sparing agent in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis in children. *Pediatr Dermatol* 1997;14:321-4.
143. Vilaplana J, Coll J, Trullas C, et al. Clinical and non-invasive evaluation of 12% ammonium lactate emulsion for the treatment of dry skin in atopic and non-atopic subjects. *Acta Derm Venereol* 1992;72:28-33.
144. Lavker RM, Kaidbey K, Leyden J. Effects of topical ammonium lactate on cutaneous atrophy from a potent topical corticosteroid. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:535-44.
145. Hara J, Higuchi K, Okamoto R, et al. High expression of sphingomyelin deacylase is an important determinant of ceramide deficiency leading to barrier disruption in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2000;115:406-13.
146. Chamlin SL, Kao J, Frieden IJ, et al. Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:198-208.
147. Boguniewicz M, Zeichner JA, Eichenfield LF, et al. MAS063DP is effective monotherapy for mild to moderate atopic dermatitis in infants and children: a multicenter, randomized, vehicle-controlled study. *J Pediatr* 2008;152:854-9.
148. Rapaport MJ, Rapaport V. Eyelid dermatitis to red face syndrome to cure: clinical experience in 100 cases. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:435-42.
149. Matura M, Goossens A. Contact allergy to corticosteroids. *Allergy* 2000;55:698-704.
150. Long CC, Mills CM, Finlay AY. A practical guide to topical therapy in children. *Br J Dermatol* 1998;138:293-6.
151. Wolkerstorfer A, Strobos MA, Glazenburg EJ, et al. Fluticasone propionate 0.05% cream once daily versus clobetasone butyrate 0.05% cream twice daily in children with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:226-31.
152. Lebwohl M. A comparison of once-daily application of mometasone furoate 0.1% cream compared with twice-daily hydrocortisone valerate 0.2% cream in pediatric atopic dermatitis patients who failed to respond to hydrocortisone. Mometasone Furoate Study Group. *Int J Dermatol* 1999;38:604-6.
153. Suarez-Farinas M, Tintle SJ, Shemer A, et al. Non-lesional atopic dermatitis skin is characterized by broad terminal differentiation defects and variable immune abnormalities. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:954-64.
154. Schmitt J, von Kobyletzki L, Svensson A, et al. Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2011;164:415-28.
155. Stalder JF, Fleury M, Sourisse M. Local steroid therapy and bacterial skin flora in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994;131:536-40.
156. Nimmagadda SR, Szeffler SJ, Spahn JD, et al. Allergen exposure decreases glucocorticoid receptor binding affinity and steroid responsiveness in atopic asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:87-93.
157. Herrscher RF, Kasper C, Sullivan TJ. Endogenous cortisol regulates immunoglobulin E-dependent late phase reaction. *J Clin Invest* 1992;90:596-603.
158. Blotta MH, DeKruyff RH, Umetsu DT. Corticosteroids inhibit IL-12 production in human monocytes and enhance their capacity to induce IL-4 synthesis in CD4⁺ lymphocytes. *J Immunol* 1997;158:5589-95.
159. Charman CR, Morris AD, Williams HC. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 2000;142:931-6.

160. Boguniewicz M, Eichenfield LF, Hultsch T. Current management of atopic dermatitis and interruption of the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:S140-50.
161. Hanifin JM, Paller AS, Eichenfield L, et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment treatment for up to 4 years in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:S186-94.
162. Papp KA, Werfel T, Folster-Holst R, et al. Long-term control of atopic dermatitis with pimecrolimus cream 1% in infants and young children: a two-year study. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:240-6.
163. Leung DY, Hanifin JM, Pariser DM, et al. Effects of pimecrolimus cream 1% in the treatment of patients with atopic dermatitis who demonstrate a clinical insensitivity to topical corticosteroids: a randomized, multicentre vehicle-controlled trial. *Br J Dermatol* 2009;161:435-43.
164. Paul C, Cork M, Rossi AB, et al. Safety and tolerability of 1% pimecrolimus cream among infants: experience with 1133 patients treated for up to 2 years. *Pediatrics* 2006;117:e118.
165. Fonacier L, Spergel J, Charlesworth EN, et al. Report of the Topical Calcineurin Task Force of the American College of Allergy, Asthma and Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1249-53.
166. Arellano FM, Wentworth CE, Arana A, et al. Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and atopic dermatitis in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007;127:808-16.
167. Ho VC, Gupta A, Kaufmann R, et al. Safety and efficacy of non-steroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants. *J Pediatr* 2003;142:155-62.
168. Kapp A, Papp K, Bingham A, et al. Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a non-steroid anti-inflammatory drug. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:277-84.
169. Wahn U, Bos JD, Goodfield M, et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics* 2002;110:e2.
170. Langeveld-Wildschut EG, Riedl H, Thepen T, et al. Modulation of the atopy patch test reaction by topical corticosteroids and tar. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:737-43.
171. Lee JH, Lee SJ, Kim D, et al. The effect of wet dressing on epidermal barrier in patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:1360-8.
172. Wolkerstorfer A, Visser RL, de Waard-van der Spek FB, et al. Efficacy and safety of wet-wrap dressings in children with severe atopic dermatitis: influence of corticosteroid dilution. *Br J Dermatol* 2000;143:999-1004.
173. Boguniewicz M, Sampson H, Harbeck R, et al. Effects of cefuroxime axetil on *S. aureus* colonization and superantigen production in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:651-2.
174. Breneman DL, Hanifin JM, Berge CA, et al. The effect of antibacterial soap with 1.5% triclocarban on *Staphylococcus aureus* in patients with atopic dermatitis. *Cutis* 2000;66:296-300.
175. Rukwied R, Lischetzki G, McGlone F, et al. Mast cell mediators other than histamine induce pruritus in atopic dermatitis patients: a dermal microdialysis study. *Br J Dermatol* 2000;142:1114-20.
176. Metzke D, Reimann S, Beissert S, et al. Efficacy and safety of naltrexone, an oral opiate receptor antagonist, in the treatment of pruritus in internal and dermatological diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:533-9.
177. Berth-Jones J, Graham-Brown RA, Marks R, et al. Long-term efficacy and safety of cyclosporin in severe adult atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1997;136:76-81.
178. Diepgen TL. Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multi-country, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 months. Early Treatment of the Atopic Child Study Group. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:278-86.
179. Drake LA, Fallon JD, Sober A, et al. Relief of pruritus in patients with atopic dermatitis after treatment with topical doxepin cream. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:613-6.
180. Shelley WB, Shelley ED, Talanin NY. Self-potentiating allergic contact dermatitis caused by doxepin hydrochloride cream. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:143-4.
181. Sowden JM, Berth-Jones J, Ross JS, et al. Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis. *Lancet* 1991;338:137-40.
182. Van Joost T, Heule F, Korstanje M, et al. Cyclosporin in atopic dermatitis: a multicentre placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 1994;130:634-40.
183. Harper JI, Ahmed I, Barclay G, et al. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol* 2000;142:52-8.
184. Bunikowski R, Staab D, Kussebi F, et al. Low-dose cyclosporin A microemulsion in children with severe atopic dermatitis: clinical and immunologic effects. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12:216-23.
185. Schmitt J, von Kobyletzki L, Svensson A, et al. Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2011;164:415-28.
186. Granlund H, Erkko P, Sinisalo M, et al. Cyclosporin in atopic dermatitis: time to relapse and effect of intermittent therapy. *Br J Dermatol* 1995;132:106-12.
187. Berth-Jones J, Graham-Brown RA, Marks R, et al. Long-term efficacy and safety of cyclosporin in severe adult atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1997;136:76-81.
188. Haeck IM, Knol MJ, Ten Berge O, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium versus cyclosporin A as long-term treatment in adult patients with severe atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:1074-84.
189. Heller M, Shin HT, Orlov SJ, et al. Mycophenolate mofetil for severe childhood atopic dermatitis: experience in 14 patients. *Br J Dermatol* 2007;157:127-32.
190. Schram ME, Borgonjen RJ, Bik CM, et al. Off-label use of azathioprine in dermatology: a systematic review. *Arch Dermatol* 2011;147:474-88.
191. Weatherhead SC, Wahie S, Reynolds NJ, et al. An open-label, dose-ranging study of methotrexate for moderate-to-severe adult atopic eczema. *Br J Dermatol* 2007;156:346-51.
192. Goujon C, Berard F, Dahel K, et al. Methotrexate for the treatment of adult atopic dermatitis. *Eur J Dermatol* 2006;16:155-8.
193. Lyakhovitsky A, Barzilai A, Heyman R, et al. Low-dose methotrexate treatment for moderate-to-severe atopic dermatitis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:43-9.
194. Krutmann J, Diepgen TL, Luger TA, et al. High-dose UVA1 therapy for atopic dermatitis: results of a multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:589-93.

195. Krutmann J, Czech W, Diepgen T, et al. High-dose UVA1 therapy in the treatment of patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:225-30.
196. Abeck D, Schmidt T, Fesq H, et al. Long-term efficacy of medium-dose UVA1 phototherapy in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:254-7.
197. Tintle S, Shemer A, Suarez-Farinas M, et al. Reversal of atopic dermatitis with narrowband UVB phototherapy and biomarkers for therapeutic response. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:583-93.
198. Clayton TH, Clark SM, Turner D, et al. The treatment of severe atopic dermatitis in childhood with narrowband ultraviolet B phototherapy. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:28-33.
199. Tan E, Lim D, Rademaker M. Narrowband UVB phototherapy in children: a New Zealand experience. *Australasian J Dermatol* 2010;51:268-73.
200. Meduri NB, Vandergriff T, Rasmussen H, et al. Phototherapy in the management of atopic dermatitis: a systematic review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007;23:106-12.
201. Gambichler T, Othlinghaus N, Tomi NS, et al. Medium-dose ultraviolet (UV) A1 vs. narrowband UVB phototherapy in atopic eczema: a randomized crossover study. *Br J Dermatol* 2009;160:652-8.
202. Majoie IM, Oldhoff JM, van Weelden H, et al. Narrowband ultraviolet B and medium-dose ultraviolet A1 are equally effective in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:77-84.
203. Silva SH, Guedes AC, Gontijo B, et al. Influence of narrow-band UVB phototherapy on cutaneous microbiota of children with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:1114-20.
204. Tzaneva S, Kittler H, Holzer G, et al. 5-Methoxypsoralen plus ultraviolet (UV) A is superior to medium-dose UVA1 in the treatment of severe atopic dermatitis: a randomized crossover trial. *Br J Dermatol* 2010;162:655-60.
205. Sheehan MP, Atherton DJ, Norris P, et al. Oral psoralen photochemotherapy in severe childhood atopic eczema: an update. *Br J Dermatol* 1993;129:431-6.
206. Glover MT, Atherton DJ. A double-blind controlled trial of hyposensitization to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 1992;22:440-6.
207. Bussmann C, Bockenhoff A, Henke H, et al. Does allergen-specific immunotherapy represent a therapeutic option for patients with atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1292-8.
208. Werfel T, Breuer K, Rueff F, et al. Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multi-centre, randomized, dose-response study. *Allergy* 2006;61:202-5.
209. Bussmann C, Maintz L, Hart J, et al. Clinical improvement and immunologic changes in atopic dermatitis patients undergoing subcutaneous immunotherapy with a house dust mite allergoid: a pilot study. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1277-85.
210. Pajno GB, Caminiti L, Vita D, et al. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:164-70.
211. Cox L, Nelson H, Lockey R, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter, third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:S1-55.
212. Takei S, Arora YK, Walker SM. Intravenous immunoglobulin contains specific antibodies inhibitory to activation of T cells by staphylococcal toxin superantigens. *J Clin Invest* 1993;91:602-7.
213. Jolles S, Hughes J, Rustin M. Intracellular interleukin-4 profiles during high-dose intravenous immunoglobulin treatment of therapy-resistant atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:121-3.
214. Wakim M, Alazard M, Yajima A, et al. High dose intravenous immunoglobulin in atopic dermatitis and hyper-IgE syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:153-8.
215. Jolles S. A review of high-dose intravenous immunoglobulin treatment for atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:3-7.
216. Jee SJ, Kim JH, Baek HS, et al. Long-term efficacy of intravenous immunoglobulin therapy for moderate to severe childhood atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011;3:89-95.
217. Krathen RA, Hsu S. Failure of omalizumab for treatment of severe adult atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:338.
218. Lane JE, Cheyney JM, Lane TN, et al. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with omalizumab. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:68-72.
219. Park SY, Choi MR, Na JI, et al. Recalcitrant atopic dermatitis treated with omalizumab. *Ann Dermatol* 2010;22:349-52.
220. Amrol D. Anti-immunoglobulin E in the treatment of refractory atopic dermatitis. *South Med J* 2010;103:554-8.
221. Caruso C, Gaeta F, Valluzzi RL, et al. Omalizumab efficacy in a girl with atopic eczema. *Allergy* 2010;65:278-9.
222. Belloni B, Ziai M, Lim A, et al. Low-dose anti-IgE therapy in patients with atopic eczema with high serum IgE levels. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1223-5.
223. Vigo PG, Girgis KR, Pfuente BL, et al. Efficacy of anti-IgE therapy in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:168-70.
224. Sheinkopf LE, Rafi AW, Do LT, et al. Efficacy of omalizumab in the treatment of atopic dermatitis: a pilot study. *Allergy Asthma Proc* 2008;29:530-7.
225. Heil PM, Maurer D, Klein B, et al. Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course – a randomized, placebo- controlled and double-blind pilot study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;8:990-8.
226. Boguniewicz M, Jaffe HS, Izu A, et al. Recombinant γ interferon in treatment of patients with atopic dermatitis and elevated IgE levels. *Am J Med* 1990;88:365-70.
227. Schneider LC, Baz Z, Zarccone C, et al. Long-term therapy with recombinant interferon- γ (rIFN- γ) for atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80:263-8.
228. Stevens SR, Hanifin JM, Hamilton T, et al. Long-term effectiveness and safety of recombinant human interferon- γ therapy for atopic dermatitis despite unchanged serum IgE levels. *Arch Dermatol* 1998;134:799-804.
229. Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis: a question of balance. *Arch Dermatol* 1998;134:870-1.
230. Smits HH, Engering A, van der Kleij D, et al. Selective probiotic bacteria induce IL-10-producing regulatory T cells in-vitro by modulating dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing non-integrin. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1260-7.
231. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, et al. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:1869-71.
232. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:389-95.

233. Weston S, Halbert A, Richmond P, et al. Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 2005;90:892-7.
234. Jung T, Stingl G. Atopic dermatitis: therapeutic concepts evolving from new pathophysiologic insights. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1074-81.
235. Michail SK, Stolfi A, Johnson T, et al. Efficacy of probiotics in the treatment of pediatric atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:508-16.
236. Lee J, Seto D, Bielory L. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:116-21.
237. Kopp MV, Hennemuth I, Heinzmann A, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of *Lactobacillus* GG supplementation. *Pediatrics* 2008;121:e850-6.
238. Boyle RJ, Bath-Hextall FJ, Leonardi-Bee J, et al. Probiotics for treating eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4). CD006135.
239. Salfeld P, Kopp MV. Probiotics cannot be generally recommended for primary prevention of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:170.
240. Pelucchi C, Chatenoud L, Turati F, et al. Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Epidemiology* 2012;23:402-14.
241. Simon D, Hosli S, Kostylina G, et al. Anti-CD20 (rituximab) treatment improves atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:122-8.
242. Hamilton JD, et al. Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1293-300.
243. *Noda S, Krueger JG1, Guttman-Yassky E. The translational revolution and use of biologics in patients with inflammatory skin diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(2):324-36.

La bibliografía clave está precedida de un asterisco.

Alergia alimentaria y síndromes gastrointestinales

Anna Nowak-Węgrzyn, A. Wesley Burks y Hugh A. Sampson

ESQUEMA DEL CAPÍTULO

<p>INTRODUCCIÓN</p> <p>PERSPECTIVA HISTÓRICA</p> <p>EPIDEMIOLOGÍA</p> <p>Niños</p> <p>Adultos</p> <p>Prevalencia de la alergia alimentaria</p> <p>Historia natural de la alergia alimentaria</p> <p>Alergia alimentaria en adultos</p> <p>Alergia alimentaria como marcador de predisposición atópica</p> <p>Patogenia y etiología</p> <p>Respuesta inmunitaria normal a los antígenos alimentarios ingeridos</p> <p>Alérgenos alimentarios</p> <p>Reactividad cruzada</p> <p>Mecanismos fisiopatológicos de la alergia alimentaria</p> <p>Alergia alimentaria mediada por IgE</p> <p>Factores de aumento</p> <p>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS</p> <p>Alergia alimentaria gastrointestinal</p> <p>Alergia alimentaria gastrointestinal mediada por IgE</p> <p>Alergia alimentaria gastrointestinal mixta, mediada por IgE y por mecanismos distintos a la IgE</p> <p>Alergia alimentaria gastrointestinal mediada por mecanismos distintos a la IgE</p> <p>Alergia alimentaria cutánea</p> <p>Alergia alimentaria cutánea mediada por IgE</p> <p>Alergia alimentaria cutánea, mediada por IgE y por mecanismos distintos a la IgE</p> <p>Alergia alimentaria cutánea mediada por mecanismos distintos a la IgE</p> <p>Alergia alimentaria respiratoria</p> <p>Alergia alimentaria respiratoria mediada por mecanismos distintos a la IgE</p>	<p>Anafilaxia generalizada inducida por alimentos</p> <p>Anafilaxia inducida por el ejercicio y dependiente de alimentos</p> <p>Anafilaxia diferida causada por carne de mamíferos</p> <p>Otras reacciones de hipersensibilidad inducidas por alimentos</p> <p>EVALUACIÓN DEL PACIENTE, DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL</p> <p>Pruebas no validadas para la alergia alimentaria</p> <p>TRATAMIENTO DE LA ALERGI A ALIMENTARIA</p> <p>Manejo práctico</p> <p>Estrategias de evitación de los alérgenos alimentarios</p> <p>Estrategia general de evitación</p> <p>Etiquetado de productos manufacturados</p> <p>Contacto cruzado</p> <p>Modo de exposición</p> <p>Restaurantes, establecimientos alimentarios, viajes</p> <p>Evitación en colegios y campamentos</p> <p>Problemas nutricionales</p> <p>TRATAMIENTO URGENTE</p> <p>Identificación de las reacciones</p> <p>Tratamiento con epinefrina y antihistamínicos</p> <p>Planes de urgencia y consideraciones especiales para el colegio</p> <p>Prevención de la alergia alimentaria</p> <p>Ensayos que utilizan la inducción de la tolerancia oral para prevenir las alergias alimentarias</p> <p>ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS FUTURAS</p> <p>Inmunoterapia oral</p> <p>Proteínas de la leche y del huevo calentadas a alta temperatura</p> <p>Inmunoterapia sublingual</p> <p>Inmunoterapia epicutánea</p> <p>CONCLUSIONES</p>
--	---

CONCEPTOS CLAVE

- La alergia alimentaria afecta al 6% de los niños estadounidenses menores de 5 años de edad y al 3,5-4% de la población general. La incidencia de alergia al cacahuete se ha cuadruplicado en la última década en Estados Unidos.
- La sensibilización a los alérgenos alimentarios puede producirse en el tracto gastrointestinal (alergia alimentaria tradicional o de clase 1), a través de la piel inflamada en la dermatitis atópica, o puede deberse a la sensibilización a alérgenos inhalados con reactividad cruzada (alergia alimentaria secundaria o de clase 2).

RESUMEN

La alergia alimentaria afecta al 6% de los niños estadounidenses menores de 5 años y al 3,5-4% de la población general. La incidencia de alergia al cacahuete se ha cuadruplicado en la última década en Estados Unidos. La fisiopatología de las reacciones alimentarias puede estar mediada por IgE, mediada por mecanismos no relacionados con IgE, o ser mixta (mediada por IgE y por otros mecanismos), con afectación de la piel, el aparato digestivo, el aparato respiratorio y/o el sistema cardiovascular. Los alimentos son la principal causa de anafilaxia a cualquier edad. El incremento de la concentración sérica de IgE específica de alimento o del diámetro del habón en la prueba de punción cutánea se correlaciona con una mayor probabilidad de reacciones. La provocación con alimento controlada con placebo y doble ciego sigue siendo el patrón oro para el diagnóstico. La evitación de los alérgenos alimentarios requiere educación sobre la lectura de las etiquetas de ingredientes, evitar el contacto cruzado y obtener comidas seguras. El tratamiento de la anafilaxia relacionada con alimentos requiere educación sobre la identificación de los síntomas y sobre el tratamiento precoz con epinefrina. Una exposición precoz a alimentos a través de la barrera cutánea interrumpida provoca sensibilización alérgica, mientras que la exposición oral precoz al cacahuete puede inducir tolerancia. Los nuevos tratamientos utilizan estrategias tanto específicas de alérgeno como no específicas de alérgeno, con un gran potencial para lograr una desensibilización eficaz. Debido a las preocupaciones sobre la seguridad y a la evaluación continua de los parámetros de eficacia a largo plazo, la inmunoterapia para la alergia alimentaria sigue en fase experimental.

PALABRAS CLAVE

Alergia a la leche
 Alergia al cacahuete
 Alergia al huevo
 Alergia alimentaria
 Anafilaxia inducida por alimentos
 Anafilaxia inducida por el ejercicio
 Dependiente de alimentos
 Dermatitis atópica
 Diagnóstico de la alergia alimentaria
 Dieta de eliminación
 Esofagitis eosinofílica
 Prevención de la alergia al cacahuete
 Prevención de la alergia alimentaria
 Proctocolitis alérgica
 Proctocolitis inducida por proteínas alimentarias
 Provocación oral con alimento
 Reactividad cruzada polen-alimentos
 SEIPA
 Síndrome de alergia a polen-alimentos
 Síndrome de alergia oral por alimentos
 Síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias

- Las reacciones a alimentos pueden tener mecanismos fisiopatológicos mediados por inmunoglobulina E (IgE), no mediados por IgE, o una combinación de ambos, que afectan a la piel, el aparato digestivo, el aparato respiratorio y/o el sistema cardiovascular.
- Los alimentos son la causa de anafilaxia más frecuente en niños y una causa muy importante en adultos.
- El incremento de la concentración sérica de IgE específica de alimento o del diámetro del habón en la prueba de punción cutánea se correlaciona con una mayor probabilidad de reactividad clínica, aunque la provocación con alimento controlada con placebo y doble ciego sigue siendo el patrón oro para el diagnóstico de la alergia alimentaria.
- La evitación de los alérgenos alimentarios requiere educar a los pacientes sobre la lectura de las etiquetas de ingredientes, evitar el contacto cruzado con alérgenos y obtener comidas seguras en diversas circunstancias.
- El tratamiento adecuado de la anafilaxia relacionada con alimentos requiere educación sobre la identificación de los síntomas y sobre el tratamiento precoz con epinefrina.
- Las estrategias para evitar la alergia alimentaria, como el destete tardío y la exposición diferida a alérgenos alimentarios, se han puesto en duda recientemente.
- La evidencia sugiere que una exposición cutánea precoz a alimentos a través de la barrera cutánea interrumpida provoca sensibilización alérgica, mientras que la exposición oral precoz a los alérgenos alimentarios puede inducir tolerancia.
- Los nuevos tratamientos para la alergia alimentaria emplean estrategias tanto específicas de alérgenos como no específicas de alérgenos, con unas perspectivas muy prometedoras de lograr la desensibilización si se consigue la inmunomodulación.
- Debido a las preocupaciones sobre la seguridad y los parámetros de eficacia a largo plazo que aún se están evaluando, los tratamientos para la alergia alimentaria se consideran experimentales.

INTRODUCCIÓN

En el [cuadro 12-1](#) se presentan definiciones breves de alergias alimentarias, intolerancias alimentarias y aversiones alimentarias.

PERSPECTIVA HISTÓRICA

En las últimas dos décadas, la alergia alimentaria se ha convertido en un problema importante de salud pública que afecta a personas de todas las edades en sociedades con un estilo de vida occidental, como Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, Australia y Europa occidental¹⁻³. La prevalencia global de la alergia alimentaria en niños estadounidenses aumentó un 18% de 1997 a 2007⁴. La alergia al cacahuete se cuadruplicó durante un período similar en Estados Unidos, Canadá, Reino Unido y Australia^{5,6}. La alergia alimentaria es la causa más frecuente de anafilaxia en el contexto alimentario para todas las edades y puede ser causa de mortalidad. El diagnóstico de alergia alimentaria requiere provocaciones orales con alimento (POA) laboriosas y realizadas bajo supervisión médica que conllevan un riesgo de anafilaxia y que no están fácilmente disponibles para todos los pacientes. La alergia alimentaria no tiene cura. El manejo actual se basa en la evitación alimentaria y en el tratamiento oportuno de las reacciones agudas. Para facilitar

Cuadro 12-1 Definiciones

- La *alergia alimentaria* se define como un efecto de salud adverso debido a una respuesta inmunitaria específica que se produce de forma reproducible después de la exposición a un alimento determinado¹. Las reacciones adversas no alérgicas a alimentos pueden deberse a intolerancias alimentarias o a reacciones fisiológicas adversas.
- Se cree que las *intolerancias alimentarias* engloban la mayoría de las reacciones adversas a los alimentos. Pueden estar causadas por factores intrínsecos del alimento ingerido, como contaminantes tóxicos, toxinas, propiedades farmacológicas del alimento (p. ej., cafeína en el café) y a características del huésped, como trastornos metabólicos (p. ej., deficiencia de lactasa) y respuestas idiosincrásicas.
- Las *aversiones alimentarias* pueden simular reacciones alimentarias adversas, pero por lo general no suelen poder reproducirse cuando el paciente ingiere el alimento a ciegas. La alergia alimentaria debe distinguirse de diversas reacciones adversas a alimentos que no tienen una base inmunitaria, pero cuyas manifestaciones clínicas pueden parecerse a dicha alergia. En la [tabla 12-1](#) se presentan ejemplos de reacciones adversas a alimentos.

TABLA 12-1 Reacciones adversas no alérgicas que deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de la alergia alimentaria

Afección	Síntomas	Mecanismo y comentarios
Deficiencias enzimáticas		
Intolerancia a la lactosa	Distensión abdominal, dolor abdominal, diarrea (dependiente de la dosis)	Deficiencia de lactasa
Intolerancia a la fructosa	Vómitos, alimentación deficiente, ictericia, hipoglucemia, crisis comiciales	Deficiencia hereditaria de fructosa aldolasa B; infrecuente
Malabsorción de fructosa	Distensión abdominal, dolor abdominal, diarrea (dependiente de la dosis)	Deficiencia del transportador de fructosa GLUT5 en los enterocitos en el intestino delgado; prevalencia del 10% en Asia y de hasta el 30% en Europa occidental y África
Insuficiencia pancreática	Malabsorción	Deficiencia de enzimas pancreáticas, adquirida o congénita (p. ej., fibrosis quística, síndrome de Schwachman-Diamond)
Alcohol	Congestión nasal, rubefacción, vómitos	Polimorfismo del gen de la aldehído deshidrogenasa (<i>ALDH</i>), causante de deficiencia de ALDH, que metaboliza el alcohol en el hígado; frecuente en asiáticos
Enfermedad de la vesícula biliar o hepática	Malabsorción	Deficiencia de enzimas hepáticas
Trastornos gastrointestinales		
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Náuseas, vómitos, dolor abdominal, pirosis, disfagia	Síntomas crónicos de lesión de la mucosa debido a reflujo del ácido gástrico al esófago
Úlcera péptica	Dolor abdominal, distensión abdominal, anorexia, pérdida de peso, melena	Úlcera del tracto gastrointestinal (generalmente del duodeno); el 70-90% se asocian con la infección por <i>Helicobacter pylori</i>
Defectos anatómicos		
Hernia de hiato	Dolor abdominal, disnea, náuseas, vómitos	Protrusión (o herniación) de la porción superior del estómago en el tórax a través de un desgarramiento o debilidad del diafragma
Estenosis pilórica	Vómitos intensos explosivos, no biliosos, en los primeros meses de vida	Estenosis debida a hipertrofia del músculo que rodea el píloro, que se contrae de forma espasmódica cuando se vacía el estómago; se han descrito casos infrecuentes de infiltrados eosinofílicos en el píloro y de resolución de la hipertrofia pilórica con fórmula hipoalérgica o corticoides
Enfermedad de Hirschsprung	Expulsión retardada del meconio, estreñimiento, íleo, vómitos	Ausencia de migración completa de las células de la cresta neural durante el desarrollo fetal del intestino, lo que provoca aganglionosis; suele afectar a un segmento corto del colon distal
Fístula traqueoesofágica	Sialorrea asociada a asfixia, tos, vómitos y cianosis coincidiendo con el inicio de la alimentación en los recién nacidos y lactantes de menor edad	<i>Congénita</i> : ausencia de fusión de las crestas traqueoesofágicas durante la tercera semana de desarrollo embrionario. <i>Adquirida</i> : suele ser una secuela de procedimientos quirúrgicos (p. ej., laringectomía).
Efectos fisiológicos de sustancias activas		
Cafeína	Temblores, calambres, diarrea	El alcaloide xantina actúa como fármaco estimulante; presente en semillas, hojas y frutos de algunas plantas, donde actúa como pesticida natural; se consume en el café, té y bebidas que contienen cola, mate, baya de guaraná o derivados de la guayusa
Teobromina	Insomnio, temblor, agitación, ansiedad, poliuria, anorexia, náuseas, vómitos	Alcaloide amargo presente en el grano del cacao y las hojas del té; los ancianos son más susceptibles
Tiramina	Migraña	Monoamina natural derivada de la tirosina; actúa como agente liberador de catecolaminas; efectos farmacológicos en personas susceptibles; presente en alimentos, encurtidos, añejos, ahumados, fermentados o marinados (p. ej., quesos curados, tofu, chucrut, habas)
Histamina	Rubefacción, cefalea, náuseas	Presente de forma natural en alimentos y bebidas fermentadas (p. ej., pescado, chucrut) debido a la conversión de histidina en histamina realizada por bacterias o levaduras fermentadoras; el sake contiene histamina en un rango de 20-40 mg/l y los vinos en el rango de 2-10 mg/l
Serotonina	Rubefacción, diarrea, palpitaciones	Neurotransmisor monoamínico derivado del triptófano; presente en las nueces, setas, frutas y verduras; el contenido más elevado (25-400 mg/kg) se encuentra en las nueces de los géneros <i>Carya</i> y <i>Juglans</i> ; concentraciones de 3-30 mg/kg presentes en el plátano, plátano macho, piña, kiwi, ciruelas y tomates

TABLA 12-1 Reacciones adversas no alérgicas que deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de la alergia alimentaria (cont.)

Afección	Síntomas	Mecanismo y comentarios
Aditivos y contaminantes de alimentos		
Metabisulfito sódico	Se han descrito casos raros de broncoespasmo en personas sensibles	Antioxidante y conservante en alimentos, también denominado E223
Glutamato monosódico (GMS)	El síndrome del restaurante chino comienza 15-20 min después de la comida y dura unas 2 horas; los síntomas consisten en entumecimiento de la nuca con irradiación gradual a los brazos y espalda, debilidad general y palpitaciones	Aminoácido no esencial de origen natural; potenciador del sabor; en un estudio de PODCCP, se observaron reacciones objetivas al GMS solo en 2 de 130 voluntarios adultos autoseleccionados reactivos al GMS ²
Contaminantes accidentales	Dolor abdominal, diarrea, náuseas	Incluye metales pesados (p. ej., mercurio, cobre), pesticidas, antibióticos (p. ej., penicilina), polvo o ácaros de almacenamiento
Agentes infecciosos	Dolor, fiebre, náuseas, vómitos, diarrea	Incluye bacterias (p. ej., <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Yersinia</i> , <i>Campylobacter</i>), parásitos (p. ej., <i>Giardia</i> , <i>Trichinella</i>) y virus (p. ej., hepatitis, rotavirus, enterovirus)
Trastornos neurológicos		
Síndrome auriculotemporal (síndrome de Frey)	Rubefacción facial en la distribución del nervio trigémino asociada con alimentos especiados	Reflejo neurógeno, asociado con frecuencia con un traumatismo obstétrico del nervio trigémino (parto con fórceps)
Rinitis gustatoria	Rinorrea acuosa profusa asociada con alimentos especiados	Reflejo neurógeno
Afecciones confundidas con reacciones alimentarias		
Trastorno de pánico	Reacciones subjetivas, desmayo al oler o ver el alimento; taquicardia, diaforesis, disnea, escalofríos, miedo incontrolable (miedo a morir)	Psicológico; el trastorno de ansiedad afecta a niños y adultos; suele motivar la realización de numerosas pruebas médicas; se controla con fármacos y terapia conductual

(Modificada de Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA. Adverse reactions to foods. Med Clin North Am 2006; 90:97-127.)

el diagnóstico y el tratamiento de la alergia alimentaria, las primeras directrices estadounidenses oficiales sobre el tema se publicaron en 2010 y las directrices europeas en 2014⁷. La identificación creciente de la carga que suponen las alergias alimentarias y las dificultades diagnósticas y terapéuticas han motivado estrategias de investigación multifacéticas dirigidas a encontrar una cura.

EPIDEMIOLOGÍA

Niños

Las alergias alimentarias son más frecuentes en los primeros años de vida. Las alergias a la leche de vaca (LV), huevo de gallina, soja, trigo, cacahuete, frutos secos, pescado y mariscos causan más del 90% de las alergias alimentarias en los niños^{8,9}. Estos alimentos tienen unos contenidos relativamente altos en proteínas y se introducen en etapas tempranas de la vida. Los hábitos dietéticos locales suelen motivar una mayor presencia de ciertos alérgenos alimentarios en la dieta. Por ejemplo, puede citarse el sésamo en Israel, el trigo sarraceno en Japón, así como la mostaza y el altramuz en Francia. La mayoría de las alergias a la LV, huevo, soja y trigo se curan con la edad, mientras que la mayoría de las alergias al cacahuete, nueces, semillas y marisco persisten hasta la edad adulta¹⁰.

Los estudios prospectivos realizados en varios países indican que alrededor del 2,5% de los lactantes recién nacidos presentan reacciones de hipersensibilidad a la LV en el primer año de vida¹¹. Las reacciones mediadas por IgE suponen alrededor del 60% de estas reacciones alérgicas a la leche. Se estima que la alergia al huevo de gallina afecta a alrededor del 1,6% de los niños pequeños en EE.UU. y Reino Unido. En un riguroso estudio poblacional, se observó una prevalencia del 8,9% de alergia al huevo diagnosticada mediante provocación oral con alimento (POA) al huevo crudo en niños menores de 12 meses de edad en Australia, lo que sugiere que las alergias alimentarias siguen aumentando en los grupos de menor edad⁵.

La mayoría de los lactantes con alergia a la LV mediada por IgE se curan de esta sensibilidad al tercer año de vida, pero alrededor del 10-25% de los lactantes con alergias a la LV y al huevo

TABLA 12-2 Prevalencia de alergia a alimentos específicos

Alimento	Población general	Niños (<5 años)	Adultos
Leche de vaca	0,4-0,9%	0,5% (Israel) a 3,8% (EE.UU., Reino Unido)	
Clara de huevo de gallina	0,2%	≈2-8,9% (<12 meses) (Australia)	
Soja	0%; 0,7%	1,4%	0-0,7%
Trigo	0-1,2%	≈0,5%	0-1,2%
Cacahuete	0,75-1,3%	0,2% (Israel) a 1,9% (EE.UU., Canadá, Reino Unido)	0,7%
Frutos secos	0,6-1,1%	1,1-1,6%	0,5-1%
Aceite o semillas de sésamo	Global: 0,1- <1%	0,6%	
Pescado	Global: 0,3-0,5%	0,2%; 0,5%	≈0,6%
Marisco	0,6-2%	0,5%; 14-16 años: 5,2% (Singapur)	1,7-2,5%
Frutas	Hasta 4,2% (PPC); hasta 8,5% (síntomas)	0,4% (Reino Unido)	
Verduras	0,1-0,3%, hasta 2,7% (PPC); hasta 13,7% (síntomas)	1,2%	
Alergia oral (frutas o verduras crudas)			22 años: 17% (Dinamarca)

PPC, prueba de punción cutánea.

(Modificada de Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. J Allergy Clin Immunol 2011; 127:594-602.)

mediadas por IgE conservan su sensibilidad hasta la segunda década de la vida, y alrededor del 50% desarrollan reacciones alérgicas a otros alimentos^{12,13}.

La alergia al cacahuete se ha analizado en varios estudios poblacionales a gran escala (tabla 12-2) y se ha determinado que afecta a más del 1-4% de los niños en Canadá, EE.UU., Australia y Reino Unido^{5,6}. Las reacciones adversas a los aditivos alimentarios afectan al 0,5-1% de los niños, en especial a los que presentan trastornos atópicos, que tienen una mayor prevalencia de alergia alimentaria. Alrededor del 35% de los niños con dermatitis atópica moderada o grave tienen alergias alimentarias mediadas por IgE. Muchos de ellos presentan síntomas cutáneos provocados por la ingestión del alérgeno alimentario.

Alrededor del 6% de los niños asmáticos que acuden a un centro de neumología general referían haber tenido sibilancias inducidas por alimentos. En el 50% de los niños con esofagitis eosinofílica, la enfermedad responde a los alimentos (es decir, los síntomas mejoran o se resuelven al eliminar el alimento desencadenante).

Adultos

La alergia alimentaria en adultos es menos frecuente que en niños¹. La alergia al cacahuete y a los frutos secos en conjunto afecta al 1,2% de los adultos estadounidenses, y la alergia a los mariscos afecta a alrededor del 2,3%, lo que supone una estimación global del 3,5-4%¹⁴. En un estudio de Reino Unido, se identificó un 1,4-1,8% de adultos que referían reacciones adversas a alimentos, y un estudio holandés concluyó que alrededor del 2% de la población holandesa estaba afectada por reacciones adversas a alimentos. Las estimaciones de alergia alimentaria relacionada con alimentos son considerablemente mayores. Entre las personas alérgicas al polen, el 74% refiere síntomas (la mayoría tenía síntomas orales) debidos a alimentos relacionados con el polen (p. ej., frutas, verduras). De forma global, el 16,7% de los adultos jóvenes refieren síntomas de alergia a alimentos relacionados con la alergia al polen.

Prevalencia de la alergia alimentaria

Los estudios sobre la prevalencia de la alergia alimentaria se ven dificultados por la necesidad de una POA supervisada por un médico para la confirmación definitiva de dicha alergia. Las provocaciones alimentarias son caras, laboriosas y poco prácticas en cohortes poblacionales a gran

escala. Por este motivo, en muchos estudios se utilizan marcadores sustitutos, como la evidencia de IgE específica frente a alimentos o alergia alimentaria autonotificada para estimar las cifras de prevalencia. En varios estudios en los que se han aplicado métodos similares a lo largo del tiempo, se ha descrito un aumento de 2-3 veces de la alergia al cacahuete y de sensibilización con IgE frente al cacahuete en niños en Estados Unidos, Canadá y Australia en los últimos 10-20 años. En muchos estudios se han descrito cifras de alergia al cacahuete del 1-4% en niños pequeños¹.

La anafilaxia inducida por alimentos también parece haber aumentado¹⁵. En Estados Unidos, los datos de una región geográfica en Minnesota de 1983 a 1987 y de 1993 a 1997, muestran un aumento del 71-100%^{16,17}. Los estudios centrados en las consultas pediátricas ambulatorias y las visitas a urgencias relacionadas con alimentos o en la anafilaxia inducida por alimentos también sugieren que se han producido incrementos. En Reino Unido, los casos de anafilaxia casi se duplicaron, de 5,6 a 10,2 casos por 100.000 altas hospitalarias en el período de 4 años de 1991 a 1995 ($p < 0,001$)¹⁸. La proporción de casos atribuidos a anafilaxia inducida por alimentos también se incrementó en el mismo período¹⁹.

Las razones del incremento de casos de alergia alimentaria se desconocen. Parece haber una fuerte contribución genética a la alergia al cacahuete. Los gemelos monocigóticos presentan una concordancia del 64% para la alergia al cacahuete, y los dicigóticos, del 7%. Sin embargo, el rápido incremento sugiere que los factores ambientales desempeñan un papel más importante, probablemente porque afectan a la expresión de la susceptibilidad genética. Los posibles factores de riesgo genéticos y ambientales que contribuyen al incremento de la prevalencia de alergia alimentaria se presentan en la [tabla 12-3](#).

Historia natural de la alergia alimentaria

La prevalencia de la hipersensibilidad alimentaria es máxima en los primeros años de vida. La mayoría de los niños pequeños se curan de su hipersensibilidad alimentaria (es decir, desarrollan tolerancia) en unos años, salvo en la mayoría de los casos de alergia al cacahuete, frutos secos y marisco.

La mayoría de los niños se curan de la alergia a la LV, y los que tienen un fenotipo más leve de alergia a la LV se vuelven tolerantes en la edad escolar. En un estudio poblacional prospectivo, la mayoría de los niños alérgicos a la LV se curaron de su alergia a la LV hacia los 3 años de edad: el 50% al año, el 70% a los 2 años, y el 85% a los 3 años²⁰. Todos los niños con resultados negativos en las pruebas de punción cutánea a la LV al año de edad perdieron su sensibilidad a los 3 años, mientras que el 25% de los que tenían resultados positivos en las pruebas cutáneas mantenían la alergia a la LV a los 3 años de edad. En cambio, entre los niños con un fenotipo más grave (es decir, múltiples alergias alimentarias, asma y rinitis alérgica), el 21% seguía siendo alérgico a la LV a los 16 años¹³. La concentración sérica máxima de IgE específica de la LV para cada paciente (definida como el pico de concentración de IgE frente a la LV) era muy predictiva del pronóstico ($p < 0,001$). Pocos niños con una concentración máxima de IgE específica de LV mayor de 50 kU_A/l se curaron de la alergia a la leche en la adolescencia. Desde el punto de vista clínico, la reactividad a la leche cocida parece ser un marcador útil de una alergia más grave a la LV. Los niños que inicialmente eran reactivos a la leche cocida tenían 28 veces menos probabilidades de volverse tolerantes a la leche no calentada en comparación con los niños tolerantes a la leche cocida a lo largo de una mediana de 37 meses (rango, 8-75 meses; $p < 0,001$)^{21,22}.

A semejanza de la alergia a la leche, el 66% de los niños alérgicos al huevo desarrollan tolerancia hacia los 5 años de edad¹². Sin embargo, el 32% de los que tienen un fenotipo más grave siguen evitando el huevo a los 16 años. La concentración más alta de IgE frente al huevo registrada en un paciente, la presencia de otra enfermedad atópica y la existencia de otra alergia alimentaria presentaban una relación significativa con la persistencia de la alergia al huevo. A diferencia de la alergia a la leche, los niños que toleran el huevo cocido tienen unas probabilidades excelentes de curarse de la alergia al huevo^{23,24}.

Alrededor del 20% de los niños con alergia al cacahuete y el 9% de los niños con alergia a los frutos secos desarrollan tolerancia a estos alimentos con la edad^{25,26}. A diferencia de la alergia a la leche y al huevo, la alergia al cacahuete en ocasiones recidiva en los niños que parecen haberse curado de su reactividad²⁷. El riesgo de recidiva parece ser de alrededor del 10% en los niños que rechazan comer cacahuetes de forma habitual, en comparación con las escasas recidivas en los niños que los comen con frecuencia. La posibilidad de la recidiva de la alergia al cacahuete debería comentarse antes de realizar la POA al cacahuete e indicar a los pacientes que deben comer cacahuetes con

TABLA 12-3 Factores genéticos y de riesgo potenciales para el desarrollo de alergia alimentaria

Factor de riesgo potencial para alergia alimentaria	Mecanismo/comentario
Genético	
Sexo	Varios estudios describen que el sexo podría estar relacionado con la alergia alimentaria, en particular con las alergias al cacahuete y los frutos secos. La alergia al cacahuete es significativamente más frecuente en niños (varones); esta proporción se invierte durante y después de la adolescencia, lo que puede estar mediado por cambios endocrinos.
Etnicidad	El riesgo de alergia alimentaria posible y probable aumenta en personas de raza negra no hispanas en comparación con personas de raza blanca. Los niños afroamericanos eran más propensos a sensibilizarse a múltiples alimentos que los de raza blanca. Según una evaluación de marcadores informativos de ascendencia genética, la ascendencia africana es un factor de riesgo notable de un mayor riesgo de sensibilización al cacahuete a niveles asociados con reactividad clínica.
Polimorfismo genético	Se han identificado polimorfismos genéticos en la interleucina-10 (IL-10) y la IL-13 en asociación con alergia alimentaria, pero estos estudios deberán replicarse en distintas poblaciones. Las variaciones en dos SNP importantes de CD14 (rs2569190 y rs2569193) se asociaban con la presencia de alergia al cacahuete. Los estudios más recientes señalan a interacciones importantes entre genes y ambiente en el desarrollo de sensibilización a alimentos. En un estudio prospectivo de cohortes de nacimiento realizado con 970 niños, los que habían recibido lactancia materna en algún momento (incluidos los alimentados con lactancia materna exclusiva) tenían un riesgo 1,5 mayor de sensibilización a alimentos que los que nunca habían recibido lactancia materna. Sin embargo, la asociación se modificaba por rs425648 en el gen del receptor β_1 de IL-12 (IL-12 r β_1). La lactancia materna aumentaba el riesgo de sensibilización alimentaria en niños portadores del genotipo GG, pero disminuía significativamente el riesgo de sensibilización alimentaria en lactantes alimentados con lactancia materna portadores del genotipo GG/TT. Se observaron interacciones similares para SNP en el gen <i>TSLP</i> y en el gen del receptor tipo Toll (TLR9).
Dermatitis atópica y mutaciones de pérdida de función de la filagrina	Existe una mayor frecuencia de sensibilización y alergia a alimentos con una mayor gravedad de la dermatitis atópica (DA); riesgo relativo (RR) de 5,9 para la alergia alimentaria mediada por IgE en lactantes con eczema grave. Las mutaciones de pérdida de función en el gen de la filagrina (<i>FLG</i>) se asociaban con el desarrollo de DA. El gen <i>FLG</i> también se estudió como candidato en la etiología de la alergia al cacahuete. La asociación de la mutación del gen <i>FLG</i> con la alergia al cacahuete es muy significativa ($p = 0,0008$), incluso después de controlar para una DA coexistente. Esto indica un papel de la disfunción de la barrera epitelial en la patogenia de la alergia al cacahuete.
Ambiental	
Falta de exposición a microorganismos	La <i>hipótesis de la higiene</i> sugiere que la falta de exposición en las primeras etapas de la vida a agentes infecciosos (p. ej., bacterias, parásitos) puede dar lugar a una programación defectuosa de los mecanismos tolerogénicos, lo que aumenta la susceptibilidad del huésped a las enfermedades alérgicas. Los datos que respaldan la hipótesis de la higiene respecto a la alergia alimentaria son limitados.
Cesárea	Un metaanálisis de seis estudios demostró que la cesárea tiene un leve efecto en el aumento del riesgo de alergia alimentaria (cociente de probabilidades, <i>odds ratio</i> [OR] = 1,32; intervalo de confianza del 95% [IC], 1,12-0,55). El efecto de la cesárea como favorecedor de la alergia puede explicarse por la colonización bacteriana anormal del intestino neonatal cuando no existe una exposición a la flora bacteriana protectora en el canal del parto. Alternativamente, la cesárea se asocia con factores como edad materna más avanzada, hijos primogénitos y varones, todos ellos identificados como factores de riesgo independientes de atopía.
Estación de nacimiento/vitamina D	Diversos hallazgos epidemiológicos, como las observaciones de que la estación de nacimiento es un factor de riesgo, que la anafilaxia pediátrica inducida por alimentos es más frecuente en áreas del norte de EE.UU. (es decir, menos exposición a la luz solar que en los estados sureños) y que la ingesta materna de vitamina D durante el embarazo se asociaba con un menor riesgo de sensibilización alimentaria, respaldan la hipótesis de que la deficiencia relativa de vitamina D puede predisponer a la descendencia al desarrollo de atopía y alergia alimentaria. Sin embargo, en dos estudios independientes se ha demostrado que los lactantes que recibieron suplementación de vitamina D tenían un riesgo mayor de alergia alimentaria.
Obesidad	La tendencia coincidente del incremento de la atopía con el aumento de la obesidad infantil está bien estudiada, sobre todo en el contexto del asma. La obesidad induce un estado inflamatorio asociado con un mayor riesgo de atopía y podría, en teoría, aumentar el riesgo de alergia a alimentos. La atopía (definida por una determinación positiva de IgE) está aumentada en niños obesos en comparación con los que tienen un peso normal. Esta asociación depende sobre todo de la sensibilización alérgica a alimentos (OR para la sensibilización alérgica = 1,59; IC 95%, 1,28-1,98). La elevación de la concentración de proteína C reactiva como parámetro de inflamación se ha asociado con la concentración total de IgE, la atopía y la sensibilización alimentaria.
Ácidos grasos n-3-poliinsaturados (AGPI n-3)	La dieta occidental típica se caracteriza por un consumo reducido de AGPI n-3 (presentes en el aceite de pescado), y el consumo elevado de ácidos grasos poliinsaturados omega-6 proinflamatorios (presentes en la margarina y en aceites vegetales) da lugar a una mayor producción de prostaglandina E ₂ (PGE ₂). Esto, presumiblemente, da lugar a una menor producción de interferón- γ (IFN- γ) por los linfocitos T y a una mayor producción de IgE por los linfocitos B, lo que aumenta el riesgo de atopía y asma.
Cronología de introducción de alérgenos alimentarios en la dieta	La cronología de la exposición a alérgenos alimentarios puede ser crucial para el desarrollo de tolerancia oral. En una revisión de 13 estudios (solo uno era controlado) se observó una asociación constante entre la persistencia de eczema y la introducción de alimentos sólidos antes de los 4 meses de edad, pero no con un mayor riesgo de asma, alergia alimentaria, rinitis alérgica o alergia a animales. Varias publicaciones sugieren que la introducción precoz del cacahuete, leche de vaca y trigo en la dieta infantil se asociaba con un menor riesgo de alergia a estos alimentos. Algunos países de Asia, África y Oriente Medio tienen tasas bajas de alergia al cacahuete, y el consumo de cacahuete no se restringe durante el embarazo y la primera infancia. En un estudio basado en cuestionarios, se observó que la prevalencia de alergia al cacahuete en Reino Unido era del 1,85% y la prevalencia en Israel del 0,17% ($p < 0,001$). La razón de riesgo ajustada para la alergia al cacahuete entre los países era de 9,8 (IC del 95%, 3,1-30,5) en escolares ingleses de educación primaria. La única diferencia identificada entre las dos poblaciones fue el momento de la introducción del cacahuete, que en Israel se produce en las primeras etapas del destete. Se están realizando ensayos clínicos aleatorizados para determinar si la introducción precoz del cacahuete y de otros alimentos sólidos protege frente a la alergia alimentaria.

frecuencia después de un resultado negativo en esta provocación. Los pacientes deben llevar consigo epinefrina durante varios meses después de un resultado negativo hasta que el paciente haya mostrado su tolerancia a múltiples ingestiones frecuentes de cacahuetes y de alimentos que los contengan. Parece que la historia natural de la alergia a las semillas, pescado y marisco es similar a la de los frutos secos. En un grupo de 133 niños con alergia a la soja evaluados en un centro de referencia de alergia y que fueron seguidos durante una mediana de 5 años (rango 1-19 años), las tasas de resolución fueron del 25% a los 4 años, del 45% a los 6 años, y del 69% a los 10 años de edad²⁸.

En una población de 103 niños con alergia mediada por IgE frente a trigo en un centro de referencia de alergia, las tasas de resolución fueron del 29% a los 4 años, del 56% a los 8 años, y del 65% a los 12 años de edad. Unas concentraciones elevadas de IgE frente al trigo se asociaron a peores resultados. La concentración máxima de IgE frente al trigo fue un factor predictivo útil de alergia persistente ($p < 0,001$), aunque muchos niños, incluso los que tenían las concentraciones más elevadas de IgE frente al trigo, se curaron de la alergia a este cereal²⁹.

Alergia alimentaria en adultos

Aunque los niños más pequeños tienen más probabilidades de curación de sus alergias alimentarias, los niños mayores y los adultos también pueden perder su reactividad si se identifica el alérgeno alimentario responsable y se elimina de la dieta. Alrededor de un tercio de los niños y adultos pierden su reactividad clínica después de 1-2 años de evitación del alérgeno. Los resultados de las pruebas de punción cutánea suelen seguir siendo positivos y no predicen qué pacientes perderán su reactividad clínica. La monitorización de las concentraciones de IgE específicas de alérgeno puede ser útil a la hora de predecir qué pacientes se curarán de su alergia. Una disminución significativa de la concentración de IgE específica frente a la LV y al huevo de un 50% en 1-2 años se ha identificado como un factor pronóstico favorable en niños³⁰. La gravedad de la reacción inicial no parece correlacionarse con la probabilidad última de perder la reactividad clínica, pero el grado de cumplimiento de la dieta de evitación alérgica y el alimento responsable de la reacción sí influyen en el resultado.

La mayoría de las alergias alimentarias gastrointestinales no mediadas por IgE se producen en lactantes y se curan en los primeros 2-3 años de vida. Sin embargo, los adultos suelen tener una esofagitis eosinofílica y el número de niños pequeños y adolescentes afectados parece estar en aumento. No se han llevado a cabo estudios a largo plazo y el pronóstico de este trastorno se desconoce. Aunque la mayoría de los casos de enteropatía inducida por proteínas de la dieta se curan, la enfermedad celíaca es una sensibilidad de por vida, y los cereales que contienen gluten deberán evitarse para siempre. No se han realizado estudios formales de la historia natural de los trastornos cutáneos o respiratorios mediados por mecanismos distintos a la IgE, pero se cree que estas sensibilidades son duraderas.

Alergia alimentaria como marcador de predisposición atópica

En muchos niños, la alergia alimentaria coexiste con otras afecciones atópicas, como la dermatitis atópica, el asma y la rinitis alérgica. La sensibilización a la clara del huevo en niños con dermatitis atópica y antecedentes familiares de atopia se asocia con un riesgo del 70% de enfermedad alérgica respiratoria (asma o rinitis alérgica) a los 5 años de edad. Las personas con alergia alimentaria previa o actual deberían considerarse de alto riesgo de presentar asma y alergia ambiental.

Patogenia y etiología

El tracto gastrointestinal procesa los alimentos ingeridos de forma que puedan absorberse y utilizarse para obtener energía y crecimiento celular. Esto requiere que el sistema inmunitario intestinal distinga entre las proteínas extrañas perjudiciales e inocuas³¹. Como se muestra en la [tabla 12-4](#), varios factores inmunológicos y no inmunológicos pueden destruir los antígenos o bloquear su entrada en el cuerpo. Sin embargo, la inmadurez del desarrollo de estos mecanismos en los lactantes reduce la eficacia de sus barreras mucosas, y es probable que desempeñe un papel fundamental en la mayor prevalencia de infecciones gastrointestinales y de alergia alimentaria que se observa en los primeros años de vida.

Respuesta inmunitaria normal a los antígenos alimentarios ingeridos

En individuos sanos suelen observarse concentraciones bajas de anticuerpos IgG, IgM e IgA séricos específicos de alimentos. Cuanto más pequeño es un niño cuando se introduce un antígeno alimentario en la dieta, más probabilidades existen de que la respuesta de anticuerpo sea más pronunciada. Después de la introducción de la LV, la concentración sérica de anticuerpos IgG

TABLA 12-4 Barreras gastrointestinales frente a los antígenos alimentarios ingeridos

Barreras	Predisposición a la alergia alimentaria en recién nacidos y lactantes
Barreras inmunológicas	
Bloquean la penetración de antígenos ingeridos IgAs específica de antígeno en la luz intestinal	Los recién nacidos carecen de IgA e IgM en las secreciones exocrinas. La IgAs salivar está ausente al nacer y su concentración permanece baja durante los primeros meses de vida
Eliminan los antígenos que atraviesan la barrera GI IgA e IgE séricas específicas de antígeno Sistema reticuloendotelial	Inmadurez del sistema inmunitario humoral, concentración baja de anticuerpos circulantes
Barreras fisiológicas	
Degradación de los antígenos ingeridos Ácido y pepsinas gástricas Enzimas pancreáticas Enzimas intestinales Actividad lisozima de las células epiteliales intestinales	Producción basal baja de ácido durante los primeros meses de vida Inmadurez de la actividad proteolítica intestinal hasta alrededor de los 2 años
Bloquean la penetración de antígenos ingeridos Capa mucosa intestinal (glucocáliz) Composición de la membrana de las microvellosidades intestinales Peristaltismo intestinal	Las membranas de las microvellosidades intestinales son inmaduras en los lactantes, lo que altera la unión y el transporte de antígenos a través de las células epiteliales de la mucosa.

GI, gastrointestinal; IgAs, inmunoglobulina A secretoria; IgM, inmunoglobulina M.

específicos de las proteínas de la LV aumenta en el primer mes, alcanzando una concentración máxima de anticuerpos tras varios meses, y disminuye aunque se sigan ingiriendo proteínas de la LV.

Las personas con varias enfermedades gastrointestinales inflamatorias (p. ej., enfermedad celíaca, alergia alimentaria, enfermedad intestinal) suelen tener concentraciones elevadas de anticuerpos IgG e IgM. Sin embargo, estos anticuerpos no indican que el paciente sea alérgico a estos alimentos. Las mayores concentraciones de anticuerpos (no IgE) parecen deberse a un incremento de la permeabilidad gastrointestinal a los antígenos alimentarios.

Alérgenos alimentarios

Entre los 399 alérgenos alimentarios descritos, solo están representadas 71 de 14.831 (0,5%) familias de proteínas y las 20 familias de proteínas más frecuentes (0,13%) suponen el 80% de todos los alérgenos alimentarios descritos, lo que sugiere que los alérgenos alimentarios comparten características comunes que les hacen alergénicos³². Desde el punto de vista funcional, basándose en la capacidad de inducir sensibilización alérgica en el tracto gastrointestinal, las proteínas alimentarias pueden clasificarse como alérgenos alimentarios de clase I (tradicionales), o de clase II, que no tienen la capacidad de sensibilizar en el tracto gastrointestinal, pero se convierten en alergénicas debido a la sensibilización a alérgenos inhalados³³. Los principales alérgenos alimentarios que se han identificado en la alergia de clase I son glucoproteínas hidrosolubles, que tienen masas moleculares que oscilan de 10 a 70 kD y son más estables al tratamiento con calor, ácido y proteasas. Sin embargo, no existen unas propiedades fisicoquímicas evidentes comunes a los alérgenos alimentarios de clase II. Las proteínas derivadas en su mayor parte de plantas son muy termolábiles y difíciles de extraer intactas, lo que suele hacer que la fabricación de extractos estandarizados con fines diagnósticos sea infructuosa. Varios alérgenos alimentarios de clase I y II se han identificado, clonado, secuenciado y expresado como proteínas recombinantes. Muchos de los alérgenos relacionados con las plantas son homólogos de las proteínas relacionadas con la patogenicidad (PR), que son expresadas por la planta en respuesta a las infecciones o a otros factores de estrés, o incluyen proteínas de almacenamiento en semillas, profilinas, peroxidasas, o inhibidores de proteasa comunes a muchas plantas (tabla 12-4).

Los *aditivos y colorantes alimentarios* derivados de fuentes naturales que contienen proteínas pueden inducir reacciones alérgicas. Se incluyen colorantes derivados de cúrcuma, pimentón, semillas (p. ej., achiote) e insectos (p. ej., carmín, cochinilla)³⁴. No es probable que los aditivos químicos provoquen alergia alimentaria mediada por IgE, pero algunos pueden tener efectos farmacológicos que causan reacciones adversas, como síntomas similares a alergia, o pueden desencadenar respuestas inmunitarias³⁵. La tartrazina (amarillo n.º 5) es un colorante sintético

Cuadro 12-2 Categorías de aditivos alimentarios con ejemplos	
<i>Almidones/carbohidratos complejos</i>	<i>Almidón de maíz, almidón modificado</i>
Conservantes (antimicrobianos)	Sorbato potásico, benzoato sódico
Conservantes (antioxidantes)	Hidroxianisol/hidroxitolueno butilado (BHA/BHT)
Conservantes (antioscurecimiento)	Metabisulfito sódico, dióxido de sulfuro
Nutrientes	Vitamina A, sulfato ferroso
Saborizantes	Etil vanilina, aldehído cinámico
Agentes antiaglomerantes	Aluminosilicato sódico
Agentes emulsificantes	Lecitina
Secuestrantes	Ácido cítrico
Estabilizadores y gomas	Goma tragacanto, goma xantana
Acidulantes	Ácido fosfórico, ácido clorhídrico
Potenciadores del sabor	Glutamato monosódico
Colorantes	Tartrazina, annato
Enzimas	Papaína
Agentes fermentadores	Bicarbonato sódico

que se ha investigado exhaustivamente debido a la sospecha de que pueda causar urticaria, reacciones alérgicas y asma. Sin embargo, varios estudios correctamente realizados no han validado estas sospechas. Los sulfitos se añaden a los alimentos como conservantes, como agente antioscurecimiento o por su efecto blanqueador. En personas sensibles, los sulfitos pueden inducir asma (cuadro 12-2).

Reactividad cruzada

La homología estructural entre los alérgenos subyace a la reactividad cruzada inmunológica y clínica. Se considera que es necesaria más del 70% de la identidad de la secuencia primaria para que haya reactividad cruzada clínica. Sin embargo, la expresión de reactividad cruzada clínica está modulada por factores adicionales, como la solubilidad y digestibilidad de las proteínas, la concentración y afinidad de los anticuerpos IgE específicos, así como la dosis y vía de exposición al alérgeno. Se han observado tasas elevadas de reactividad cruzada entre los leches de vaca, cabra y oveja (>90%); melones (90%); mariscos crustáceos (75%); frutas de la familia Rosaceae, como la manzana, la pera y el melocotón (55%); y peces teleósteos (50%). Se observan tasas menores entre los frutos secos (37%), cereales (20%), LV y carne de vacuno (10%), así como cacahuetes y otras leguminosas (5%). Las tasas de reactividad cruzada polen-frutas son de alrededor del 50% para el polen de abedul y frutas de la familia Rosaceae (p. ej., manzana, melocotón, pera, cereza). La tasa de reacciones al kiwi, plátano o aguacate en personas alérgicas al látex es de alrededor del 11%. El riesgo de alergia al látex en personas alérgicas al kiwi, plátano o aguacate es de alrededor del 35%³⁶.

Mecanismos fisiopatológicos de la alergia alimentaria

En un huésped susceptible, la incapacidad de desarrollar la tolerancia oral o una interrupción de esta, por lo general debido a una exposición laboral intensa o a una sensibilización a alérgenos con reactividad cruzada, puede causar respuestas alérgicas a antígenos alimentarios ingeridos¹. La clasificación de Gell y Coombs ampliada proporciona un marco para comentar las reacciones de hipersensibilidad, pero los trastornos de alergia alimentaria suelen implicar más de uno de los mecanismos clásicos descritos en la tabla 12-5.

Alergia alimentaria mediada por IgE

Las reacciones alérgicas alimentarias mejor caracterizadas implican a anticuerpos IgE que se unen a receptores de alta afinidad en los mastocitos y basófilos, así como a receptores de alta afinidad en los macrófagos, monocitos, linfocitos y plaquetas. Cuando los alérgenos alimentarios atraviesan las barreras mucosas y alcanzan la IgE, los anticuerpos se unen a los mastocitos o a los basófilos, se liberan mediadores que inducen vasodilatación, contracción del músculo liso y secreción de moco, lo que origina los síntomas de hipersensibilidad inmediata. Las reacciones alérgicas mediadas por IgE se asocian con diversos síntomas: generalizados (hipotensión, shock), cutáneos (urticaria, angioedema, exantema morbiliforme pruriginoso), orales y gastrointestinales (prurito y tumefacción a nivel labial, lingual y palatino, edema laríngeo, vómitos y diarrea), así como a síntomas de las vías respiratorias altas y bajas (p. ej., prurito y lagrimeo, congestión nasal, edema faríngeo, sibilancias). Una elevación de la histamina plasmática se ha asociado con

TABLA 12-5 Clasificación de los trastornos alérgicos alimentarios en función de la fisiopatología

Trastorno	Respuesta mediada por IgE	Respuesta mediada por IgE y celular	Respuesta no mediada por IgE
Generalizado	Anafilaxia inducida por el ejercicio y dependiente de alimentos		
Cutáneo	Urticaria, angioedema, rubefacción, exantema morbiliforme agudo, urticaria por contacto aguda	Dermatitis atópica, dermatitis por contacto	Dermatitis por contacto, dermatitis herpetiforme
Gastrointestinal	Síndrome de alergia oral, anafilaxia gastrointestinal	Esofagitis eosinofílica alérgica, gastroenteritis eosinofílica alérgica	Proctocolitis alérgica, síndrome de enterocolitis inducida por proteínas, enfermedad celíaca, cólico del lactante
Respiratorio	Rinoconjuntivitis aguda, broncoespasmo agudo	Asma	Hemosiderosis pulmonar (síndrome de Heiner)

(Modificada de Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA. Adverse reactions to foods. Med Clin North Am 2006; 90:97-127.)

el desarrollo de estos síntomas después de provocaciones alimentarias de tipo ciego. En cambio, la concentración sérica de β -triptasa no suele estar elevada.

En un estudio, se describió un aumento de las concentraciones séricas de factor activador plaquetario (PAF) en personas con anafilaxia inducida por cacahuete que acudieron al servicio de urgencias³⁷. La actividad PAF acetilhidrolasa sérica era significativamente menor en pacientes con anafilaxia mortal al cacahuete que en los pacientes del grupo control, lo que sugería que la alteración de la capacidad de escindir el PAF podría contribuir a la anafilaxia grave. Sin embargo, estos datos requieren ser replicados.

Factores de aumento

Varios factores se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar alergia alimentaria y con una mayor gravedad de las reacciones alérgicas a alimentos. Los fármacos que disminuyen la acidez gástrica predispusieron a la sensibilización de novo a alérgenos alimentarios (avellana y bacalao) en un modelo murino y en personas tratadas³⁸⁻⁴⁰. En las personas alérgicas, los antiácidos aumentaron la gravedad de la anafilaxia inducida por bacalao⁴¹. El ejercicio, la ingestión de alcohol y los antiinflamatorios no esteroideos se asocian con una mayor gravedad de anafilaxia inducida por alimentos.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La clasificación de los trastornos de hipersensibilidad a alimentos en los que implican principalmente reacciones mediadas por IgE, los que no implican mecanismos mediados por IgE y los que pueden implicar mecanismos mediados y no mediados por IgE es la más útil para los fines clínicos y diagnósticos, como se muestra en la [tabla 12-6](#)¹.

Alergia alimentaria gastrointestinal

Alergia alimentaria gastrointestinal mediada por IgE

El *síndrome de alergia a polen-alimentos (síndrome de alergia oral)* es desencadenado por varias proteínas vegetales, en especial proteínas PR que tienen reactividad cruzada con alérgenos transportados por el aire. La sensibilización al polen inhalado es el acontecimiento primario. Las reacciones secundarias se producen después de la ingestión de los alimentos vegetales con reactividad cruzada. Se estima que el síndrome de alergia a polen-alimentos afecta al 50-70% de adultos con alergia al polen, en especial al polen de abedul, ambrosía y artemisa. Los síntomas se producen casi exclusivamente en la orofaringe y pocas veces afectan a otros órganos. Se sabe poco sobre su prevalencia en la infancia. El contacto local induce una activación de los mastocitos mediada por IgE y provoca el inicio rápido de prurito, parestesias y angioedema de los labios, la lengua, el paladar y la faringe. Además, en ocasiones provoca una sensación de prurito en los oídos u opresión faríngea. Los síntomas suelen ser inducidos por frutas y verduras crudas, y duran poco tiempo, debido a la gran susceptibilidad de los alérgenos a la digestión. Las formas cocinadas de estos alimentos no suelen inducir síntomas.

Los pacientes con alergia a la ambrosía pueden presentar un síndrome de alergia al polen-alimentos después del contacto con sandías o melones crudos y plátanos. Los síntomas pueden

TABLA 12-6 Trastornos alérgicos alimentarios gastrointestinales

Trastorno	Grupo de edad	Características	Diagnóstico	Pronóstico y evolución
Trastornos mediados por IgE				
Hipersensibilidad gastrointestinal aguda	Cualquiera	Inicio: minutos a 2 h; náuseas, dolor abdominal, vómitos, diarrea; suele asociarse a síntomas cutáneos y/o respiratorios	Anamnesis, PPC positiva y/o concentración sérica de IgE frente al alimento; POA confirmatoria	Varía; dependiente del alimento; la de la leche, soja, huevo y trigo suele curarse; la del cacahuete, frutos secos, semillas y marisco suele ser persistente
Síndrome de alergia al polen-alimentos (síndrome de alergia oral)	Cualquiera; más frecuente en adultos jóvenes (50% de adultos alérgicos al polen de abedul)	Síntomas inmediatos tras el contacto de frutas crudas con la mucosa oral: prurito, hormigueo, eritema o angioedema labial, lingual y de la orofaringe; prurito/opresión faríngea	Antecedentes, PPC positiva con frutas o verduras crudas; POA positiva con frutas crudas, negativa con frutas cocinadas	La gravedad de los síntomas varía con la estación polínica; puede mejorar en un subgrupo de pacientes con inmunoterapia polínica
Trastornos mediados y no mediados por IgE				
Esofagitis eosinofílica	Cualquiera, pero sobre todo lactantes, niños y adolescentes	<i>Niños</i> : síntomas crónicos o intermitentes de reflujo gastroesofágico, vómitos, disfagia, dolor abdominal e irritabilidad <i>Adultos</i> : dolor abdominal, disfagia e impactación de alimentos	Anamnesis, PPC positiva y/o concentración de IgE frente al alimento en el 50%, pero escasa correlación con los síntomas clínicos; la prueba con parche puede ser de utilidad; dieta de eliminación y POA; la endoscopia o la biopsia proporcionan el diagnóstico concluyente e información sobre la respuesta al tratamiento	Varía, no está bien establecido; mejoría con una dieta de eliminación en 6-8 semanas; puede que se requiera una dieta elemental; suele responder a corticoides tópicos ingeridos
Gastroenteritis eosinofílica alérgica	Cualquiera	Dolor abdominal crónico o intermitente, vómitos, irritabilidad, escaso apetito, retraso del crecimiento, pérdida de peso, anemia, gastroenteropatía con pérdida de proteínas	Anamnesis, PPC positiva y/o concentración de IgE frente al alimento en el 50%, pero escasa correlación con los síntomas clínicos; dieta de eliminación y POA; la endoscopia o la biopsia proporcionan el diagnóstico concluyente e información sobre la respuesta al tratamiento	Varía, no está bien establecido; mejoría con una dieta de eliminación en 6-8 semanas; puede que se requiera una dieta elemental
Trastornos no mediados por IgE				
Proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias	Lactantes de corta edad (<6 meses), frecuentemente alimentados con lactancia materna	Heces con restos hemáticos o hemo-positivas; aspecto por lo demás sano	Anamnesis, respuesta rápida (resolución de la sangre macroscópica en 48 h) a la eliminación del alérgeno; la biopsia es concluyente pero no es necesaria en la mayoría de los casos	La mayoría puede tolerar la leche o la soja a los 1-2 años
Síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias	Lactantes de corta edad	<i>Crónico</i> : vómitos, diarrea, retraso del crecimiento por la exposición crónica <i>Subagudo</i> : vómitos repetitivos, deshidratación (15% shock), diarrea por la exposición repetida tras el período de eliminación; la lactancia materna es protectora	Anamnesis, respuesta a la restricción dietética; POA	La mayoría logra la resolución en 1-3 años; pocas veces persiste al final de la adolescencia
Enteropatía inducida por proteínas alimentarias	Lactantes de corta edad; la incidencia ha disminuido	Diarrea prolongada, (esteatorrea), vómitos, retraso del crecimiento, anemia en el 40%	Anamnesis, endoscopia y biopsia; respuesta a la restricción dietética	La mayoría logra la resolución en 1-2 años
Enfermedad celíaca (enteropatía sensible al gluten)	Cualquiera	Diarrea crónica, malabsorción, distensión abdominal, flatulencia, retraso del crecimiento o pérdida de peso; puede asociarse con úlceras orales y/o dermatitis herpetiforme	La biopsia es diagnóstica y muestra atrofia vellositaria; cribado con IgA sérica, anti-transglutaminasa tisular y antigliadina; resolución de los síntomas con la eliminación del gluten y reaparición con la provocación oral	De por vida

IgE, inmunoglobulina E; POA, provocación oral con alimento; PPC, prueba de punción cutánea.

(Modificada de Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA. Adverse reactions to foods. Med Clin North Am 2006; 90:97-127.)

variar durante todo el año, como se ha visto con las alergias alimentarias relacionadas con el polen de abedul. Los síntomas son más marcados durante la estación del polen de abedul, lo que corresponde con el aumento estacional de las concentraciones de IgE específica de dicho árbol. Los pacientes con alergia al polen de abedul pueden desarrollar síntomas después de la ingestión de zanahorias crudas, apio, manzanas, peras, avellanas y kiwi. La reactividad cruzada entre el polen de abedul y varias frutas y verduras se debe a la homología entre varias proteínas PR. Por ejemplo, Mal d 1, el alérgeno principal de la manzana, tiene una homología del 63% con el alérgeno principal del polen de abedul, Bet v 1 (tabla 12-6).

La *alergia alimentaria gastrointestinal inmediata* (es decir, *anafilaxia gastrointestinal*) es una forma de hipersensibilidad gastrointestinal mediada por IgE que suele acompañar a las manifestaciones alérgicas en otros órganos diana y produce varios síntomas. Los síntomas suelen aparecer en un plazo de minutos a 2 horas tras el consumo del alimento responsable y consisten en náuseas, dolor abdominal, calambres, vómitos y diarrea. En niños alérgicos a alimentos con dermatitis atópica, la ingestión frecuente de un alérgeno alimentario parece inducir una desensibilización parcial de los mastocitos gastrointestinales, lo que da lugar a síntomas menos intensos, como manifestaciones leves ocasionales de anorexia y dolor abdominal periódico. Se observa una disminución similar de los síntomas en lactantes de corta edad con vómitos frecuentes, que da lugar a vómitos constantes justo después de la alimentación.

El diagnóstico se establece mediante la historia clínica, la determinación de los anticuerpos IgE específicos del alimento (pruebas de punción cutánea o medición de IgE in vitro), la eliminación completa del alérgeno alimentario sospechoso durante un máximo de 2 semanas con resolución de los síntomas y con POA. Las POA suelen provocar los síntomas típicos si el alérgeno se ha eliminado estrictamente de la dieta del paciente durante 10-14 días.

Alergia alimentaria gastrointestinal mixta, mediada por IgE y por mecanismos distintos a la IgE

Los trastornos mixtos mediados por IgE y por mecanismos distintos a la IgE pueden implicar a mecanismos mediados por IgE y por células. La esofagitis, gastritis y gastroenteritis eosinofílicas alérgicas se caracterizan por la infiltración de las paredes del esófago, estómago e intestino con eosinófilos, hiperplasia de la zona basal, elongación papilar, ausencia de vasculitis y eosinofilia periférica en alrededor del 50% de los pacientes. La esofagitis eosinofílica (EEO) se observa cada vez más durante la lactancia hasta la adolescencia, aunque el diagnóstico parece ser más frecuente en adultos. La EEO suele manifestarse por síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico crónica, vómitos intermitentes, rechazo del alimento, dolor abdominal, disfagia, irritabilidad, trastornos del sueño y ausencia de respuesta a las medicaciones antirreflujo convencionales. En adultos, las molestias abdominales, disfagia e impactación alimentaria son más frecuentes. El diagnóstico depende de la biopsia gastrointestinal, que muestra una infiltración eosinofílica característica, por lo general con más de 15 eosinófilos por campo de gran aumento ($\times 40$)⁴².

La eliminación de los alérgenos alimentarios responsables de la dieta durante hasta 8 semanas puede ser necesaria para la resolución de los síntomas, y durante hasta 12 semanas para la normalización de la histología intestinal. Esta dieta suele requerir el uso de una fórmula derivada de aminoácidos o de una dieta oligoantigénica. Para identificar los alimentos responsables, se requieren pruebas de provocación consistentes en la reintroducción del alérgeno alimentario sospechoso y la demostración de la recidiva de los síntomas, así como de un infiltrado eosinofílico significativo en la biopsia.

La intervención dietética es eficaz, y alrededor del 50% de los niños responden favorablemente a las modificaciones dietéticas. Sin embargo, una dieta elemental (p. ej., fórmulas basadas en aminoácidos) puede ser necesaria para identificar los alérgenos alimentarios que provocan los síntomas. Una dieta de eliminación de seis alimentos fue eficaz para eliminar los síntomas y la patología esofágica en más del 70% de los pacientes tratados⁴³. Una estrategia alternativa es utilizar corticoides inhalados u orales, que suelen producir un alivio sintomático rápido.

El *cólico del lactante* es un síndrome mal definido de agitación paroxística que se caracteriza por llanto agónico inconsolable, extensión de las piernas, distensión abdominal y flatulencia excesiva. Suele producirse en las primeras 2-4 semanas de vida y persiste hasta el tercer o cuarto mes. Aunque se ha implicado a diversos factores psicosociales y dietéticos, es difícil establecer la causa del cólico del lactante. Los ensayos cruzados y con doble ciego de lactantes alimentados con biberón y con lactancia materna sugieren que la hipersensibilidad mediada por IgE puede ser un factor patogénico en algunos lactantes. Es probable que los mecanismos alérgicos supongan

sólo el 10-15% de los lactantes con cólicos. El diagnóstico del cólico inducido por alimentos puede establecerse por la implementación de varias pruebas de fórmulas hipoalergénicas. Los síntomas deberían resolverse cuando el niño recibe la fórmula hipoalergénica y recidivar cuando se reanuda la fórmula habitual o la lactancia materna.

Alergia alimentaria gastrointestinal mediada por mecanismos distintos a la IgE

Se cree que varios trastornos gastrointestinales se deben a hipersensibilidad mediada por células (tabla 12-6). El *síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (SEIPA)* es un trastorno que se observa con más frecuencia en lactantes de entre 1 semana y 3 meses de vida que presentan vómitos y diarrea prolongados, que pueden causar deshidratación⁴⁴. En un estudio realizado en Israel, se ha descrito una prevalencia para el SEIPA inducido por leche del 0,34% en una gran cohorte poblacional de nacimiento (>14.000 niños)⁴⁵. Los vómitos suelen producirse 1-4 horas después de la alimentación y la exposición continuada puede causar una diarrea acuosa o sanguinolenta, anemia, distensión abdominal y retraso de crecimiento. Los síntomas son provocados en la mayoría de los casos por fórmulas basadas en proteínas de la LV o de soja.

El SEIPA se ha descrito en lactantes de mayor edad y en niños debido a arroz, harina de avena, huevo, trigo, avena, cacahuete, nueces, pollo, pavo y pescado. Se produce hipotensión en alrededor del 15% de los casos tras la ingestión del alérgeno, y el 10-15% de los casos presentan metahemoglobinemia. En adultos, la sensibilidad al marisco puede provocar un síndrome similar, con náuseas intensas, calambres abdominales y vómitos prolongados. Después de una reacción aguda, se produce un aumento prominente del número de neutrófilos de la sangre periférica, que alcanza un máximo a las 4-6 horas del inicio de los síntomas. Las heces suelen contener sangre, neutrófilos, eosinófilos y cristales de Charcot-Leyden. Los resultados de la prueba de punción cutánea para los alimentos sospechosos son negativos. Las biopsias yeyunales muestran aplanamiento de las vellosidades, edema y aumento del número de linfocitos, eosinófilos y mastocitos.

El diagnóstico puede establecerse cuando la eliminación del alérgeno responsable logra la resolución de los síntomas en 72 horas y la provocación oral produce síntomas. Sin embargo, en pocos casos la deficiencia secundaria de disacaridasa puede persistir más tiempo y puede provocar una diarrea continua durante hasta 2 semanas. Las POA consisten en la administración de 0,3-0,6 g/kg de peso corporal de la proteína alimentaria sospechosa⁴⁶. Los vómitos suelen aparecer en 1-4 horas tras la administración del alimento provocador, a menudo acompañados de palidez y letargo. Puede aparecer diarrea o heces blandas después de 4-8 horas. Junto con un resultado positivo en una provocación alimentaria, el recuento absoluto de neutrófilos en sangre periférica aumenta a al menos 3.500 células mm³ en 4-6 horas tras la aparición de síntomas, y se pueden encontrar neutrófilos y eosinófilos en las heces. Debido a que alrededor del 15% de POA causan vómitos intensos, deshidratación e hipotensión, deben realizarse bajo supervisión médica⁴⁷.

La *proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias* suele manifestarse en los primeros meses de vida. Aunque estas reacciones suelen estar causadas por hipersensibilidad a proteínas de la LV o de la soja, la mayoría se producen en lactantes que toman leche materna⁴⁸. Estos niños suelen tener un aspecto saludable y a menudo sus heces son de consistencia normal; el trastorno suele detectarse por la presencia de sangre (macroscópica u oculta) en las heces. La pérdida de sangre suele ser escasa, pero en ocasiones produce anemia. El diagnóstico puede establecerse cuando la eliminación del alérgeno responsable permite la resolución de la presencia macroscópica de sangre (hematoquecia), generalmente con una mejoría drástica en un plazo de 72 horas tras la eliminación del alérgeno alimentario apropiado, pero la desaparición y resolución completas de las lesiones puede requerir hasta 1 mes. La reintroducción del alérgeno provoca la recidiva de los síntomas en unas horas o varios días. Las lesiones se limitan a la porción distal del intestino grueso. Los hallazgos sigmoidoscópicos son variables y oscilan desde unas áreas de inyección mucosa parcheada hasta una marcada friabilidad con ulceraciones aftoides pequeñas y hemorragia⁴⁹. La biopsia del colon muestra un infiltrado eosinofílico intenso en el epitelio y la lámina propia de la superficie y de las criptas. En las lesiones graves con destrucción de las criptas existen abundantes neutrófilos.

La proctocolitis inducida por proteínas de la LV y de la soja suele resolverse entre 6 meses y 2 años de evitación del alérgeno, pero en ocasiones se observan casos refractarios.

La *enteropatía inducida por proteínas alimentarias* (a excepción de la enfermedad celíaca) suele manifestarse en los primeros meses de vida con diarrea (esteatorrea leve a moderada en alrededor del 80%) y escasa ganancia de peso. Los síntomas consisten en diarrea prolongada, vómitos hasta en dos tercios de los pacientes, retraso del crecimiento y malabsorción, que se demuestra por

la presencia de sustancias reductoras en las heces, aumento de la grasa fecal y anomalías en la absorción de la D-xilosa. La hipersensibilidad a la LV es la causa más frecuente de este síndrome, pero también se ha asociado con sensibilidad a la soja, huevo, trigo, arroz, pollo y pescado⁵⁰.

El diagnóstico requiere la identificación y exclusión del alérgeno responsable de la dieta, lo que permite la resolución de los síntomas en unos días o semanas. En la endoscopia se observa una atrofia vellositaria parcheada, y la biopsia muestra un infiltrado intenso por células redondas mononucleares, así como un pequeño número de eosinófilos, que es similar a lo observado en la enfermedad celíaca, pero suele ser mucho menos extenso. No suele haber características similares a una colitis, pero alrededor del 40% de los lactantes afectados tienen anemia, y la mayoría presenta pérdida de proteínas. La resolución completa de las lesiones intestinales puede requerir 6-18 meses de evitación alérgica. A diferencia de la enfermedad celíaca, suele haber una pérdida de reactividad clínica, pero la historia natural de esta enfermedad no se ha estudiado adecuadamente.

La *enfermedad celíaca* es una enteropatía extensa que provoca malabsorción⁵¹. La enfermedad se produce en adultos y niños, con una prevalencia de alrededor del 1% de la población. La atrofia vellositaria total y los infiltrados celulares extensos se asocian con la sensibilidad a la gliadina, que es la porción soluble en alcohol del gluten, presente en el trigo, el centeno y la cebada. La enfermedad celíaca es una interrelación entre el ambiente y la genética, y presenta una fuerte asociación con el antígeno leucocítico humano (HLA)-DQ2 ($\alpha 1^*0501$, $\beta 1^*0201$), que está presente en más del 90% de los pacientes. La incidencia de enfermedad celíaca es de 1 caso por 250 personas en EE.UU., según la Celiac Disease Foundation. La introducción del gluten en las dietas infantiles antes de los 4 meses de edad se ha identificado como un factor de riesgo de enfermedad celíaca en algunos estudios, mientras que la introducción después de los 6 meses se ha identificado como factor de riesgo de alergia al trigo. La inflamación intestinal en la enfermedad celíaca se desencadena por la exposición a la gliadina. Se observan linfocitos T específicos del gluten en las biopsias de estos pacientes, y siempre responden a péptidos derivados del gluten unidos a las moléculas HLA-DQ2 o HLA-DQ asociadas con la enfermedad. La mayoría de los pacientes presentan anticuerpos IgA contra la gliadina y la transglutaminasa tisular (tTGasa). Casi todos los pacientes con enfermedad celíaca poseen autoanticuerpos frente a distintos epítomos de la molécula de tTGasa, pero los anticuerpos no parecen ser responsables de la patología⁵².

Los síntomas iniciales suelen consistir en diarrea o esteatorrea evidente, distensión abdominal y flatulencia, pérdida de peso y, en ocasiones, náuseas y vómitos. Las úlceras orales y otros síntomas extraintestinales causados por la malabsorción no son infrecuentes. La atrofia vellositaria del intestino delgado es una característica típica de los pacientes celíacos que ingieren gluten. Los anticuerpos IgA contra el gluten están presentes en más del 80% de los adultos y niños con enfermedad celíaca no tratada. Los pacientes suelen tener elevada la concentración de anticuerpos IgG frente a diversos alimentos, lo que se atribuye al aumento de la absorción de antígenos alimentarios. El diagnóstico depende de la demostración en la biopsia de signos de atrofia vellositaria y un infiltrado inflamatorio, la resolución de los hallazgos de la biopsia después de 6-12 semanas de eliminación del gluten y de la recidiva de las alteraciones en la biopsia después de una provocación con gluten. En los criterios diagnósticos revisados, se ha eliminado el requisito de una provocación con gluten y, en su lugar, se hace más hincapié en los estudios serológicos.

La cuantificación de los anticuerpos IgA antigliadina e IgA anti-endomisio puede utilizarse para el cribado, con el uso de los anticuerpos IgA anti-tTGasa en pacientes mayores de 2 años. Una vez establecido el diagnóstico de enfermedad celíaca, se requiere la eliminación de por vida de los alimentos que contengan gluten para controlar los síntomas y evitar un riesgo aumentado de tumores malignos.

Alergia alimentaria cutánea

La piel es un órgano diana frecuente en las reacciones de hipersensibilidad alimentaria tanto mediadas como no mediadas por IgE (tabla 12-7). La ingestión de alérgenos alimentarios puede provocar la aparición rápida de los síntomas o agravar una afección crónica¹.

Alergia alimentaria cutánea mediada por IgE

La *urticaria* y el *angioedema* son los síntomas agudos más frecuentes de las reacciones alérgicas alimentarias, aunque la prevalencia de estas reacciones se desconoce. Debido a que el inicio de los síntomas se produce minutos después de ingerir el alérgeno responsable, la relación causa-efecto de la reacción suele ser evidente. La mayoría de las personas con estas reacciones no solicitan

TABLA 12-7 Trastornos alérgicos alimentarios cutáneos

Trastorno	Grupo de edad	Características	Diagnóstico	Pronóstico y evolución
Trastornos mediados por IgE				
Urticaria y angioedema agudos	Cualquiera	Pruriginosa; exantema cutáneo evanescente (habones) y tumefacción en minutos a 2 h tras la ingestión del alimento; el alimento se identifica como responsable en el 20% de los casos	Anamnesis, PPC positiva y/o concentración sérica de IgE frente al alimento; se confirma con POA si es preciso	Varía; dependiente del alimento; la de la leche, soja, huevo y trigo suele curarse; la del cacahuete, frutos secos, semillas y marisco suele ser persistente
Urticaria y angioedema crónicos (raros)	Cualquiera	Habones y tumefacción durante >6 semanas; alrededor del 2% causados por el alimento	Anamnesis, PPC positiva y/o concentración sérica de IgE frente al alimento; se confirma con POA si es preciso	Varía
Trastornos mediados y no mediados por IgE				
Dermatitis atópica	Lactantes y niños; el 90% comienza antes de los 5 años	Exantema vesiculopapular pruriginoso recidivante; generalizada en lactantes, localizada a las áreas de flexión en los niños mayores; alergia alimentaria en alrededor del 35% de los niños con dermatitis atópica moderada o grave	Anamnesis, PPC positiva y/o concentración sérica de IgE frente al alimento; dieta de eliminación y POA	El 60-80% mejora significativamente o la alergia se resuelve en la adolescencia
Trastornos no mediados por IgE				
Dermatitis por contacto	Cualquiera; más frecuente en adultos	Exantema eczematoso pruriginoso recidivante; a menudo en las manos o la cara; suele producirse en el contacto ocupacional con alimentos	Anamnesis, prueba con parche	Varía
Dermatitis herpetiforme	Cualquiera	Exantema vesiculoso muy pruriginoso en las superficies extensoras y las nalgas	La biopsia es diagnóstica; muestra depósitos granulados de IgA en la unión dermoepidérmica; se resuelve con la evitación del gluten en la dieta	De por vida

Ig, inmunoglobulina; POA, provocación oral con alimento; PPC, prueba de punción cutánea.

(Modificada de Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA. Adverse reactions to foods. Med Clin North Am 2006; 90:97-127.)

asistencia médica o no siempre las refieren a sus médicos. Los alimentos implicados con más frecuencia en los adultos son el pescado, marisco, frutos secos y cacahuetes, mientras que en los niños son los huevos, leche, cacahuetes y nueces.

Se han descrito casos de urticaria por contacto aguda con carnes crudas, pescado, marisco, leche, huevo crudo, verduras y frutas. La mayoría de los estudios de pacientes con urticaria y angioedema crónicos (síntomas de más de 6 semanas de duración) indican que la alergia a los alimentos o a los aditivos alimentarios pocas veces está implicada (2-4%). El diagnóstico se basa en la demostración de anticuerpos IgE específicos del alimento (prueba cutánea o IgE in vitro), la resolución de los síntomas cutáneos con la eliminación completa del alimento sospechoso de la dieta y la aparición de síntomas tras la provocación.

Alergia alimentaria cutánea, mediada por IgE y por mecanismos distintos a la IgE

La *dermatitis atópica* suele comenzar al principio de la lactancia (el 90% de los niños son menores de 1 año). Se caracteriza por una distribución típica, prurito intenso, evolución recidivante de forma crónica y asociación con asma y rinitis alérgica⁵³.

En un estudio, el 35-40% de los niños con dermatitis atópica moderada o grave que consultaron con un dermatólogo presentaba una alergia alimentaria tras una evaluación alérgica y una provocación oral con alimento doble ciego controlada con placebo (PODCCP)⁵⁴. En un estudio anterior, se demostró una correlación directa entre la gravedad de la enfermedad y la probabilidad de alergia alimentaria. En un estudio de seguimiento de 34 niños con dermatitis atópica, 17 niños con alergia alimentaria que recibieron una dieta apropiada de eliminación del alérgeno presentaron una mejoría marcada significativa de su exantema eczematoso en el período de seguimiento de 4 años en comparación con los niños no alérgicos y con los niños con alergia alimentaria que no realizaron la dieta de eliminación del alérgeno. En una serie de casi 500 niños

con dermatitis atópica y alergia alimentaria, alrededor de un tercio de las hipersensibilidades alimentarias sintomáticas desaparecieron en 2-3 años. La probabilidad de desarrollar tolerancia parecía depender del antígeno alimentario responsable; el desarrollo de tolerancia a la soja fue frecuente, mientras que el desarrollo de tolerancia al cacahuete fue raro. Los resultados de las pruebas cutáneas solían negativizarse o no se modificaban, pero las concentraciones de IgE específica del alérgeno disminuían significativamente. El papel patogénico de la alergia alimentaria en adultos con dermatitis atópica requiere más investigaciones.

El diagnóstico se basa en la demostración de anticuerpos IgE específicos del alimento o, en ocasiones, en pruebas con parche específicas del alimento, las dietas de eliminación y las POA. En la primera evaluación, los síntomas cutáneos provocados por una PODCCP suelen consistir en un exantema morbiliforme eritematoso y muy pruriginoso que aparece en localizaciones por las que la dermatitis atópica tiene predilección. Las lesiones de urticaria son infrecuentes. Sin embargo, la urticaria se observa a menudo en las provocaciones de seguimiento realizadas 1-2 años después en pacientes que han seguido una dieta de eliminación alérgica apropiada y en quienes ha desaparecido el eczema, pero que siguen siendo sensibles al alimento. Los intentos de reintroducir el alimento deberían realizarse bajo supervisión de un médico⁵⁵. Aunque puede que la anamnesis no sugiera otros síntomas inducidos por alimentos, las provocaciones con alimentos pueden causar síntomas intestinales (p. ej., náuseas, retortijones, vómitos, diarrea) en casi la mitad de los pacientes, síntomas respiratorios altos (p. ej., edema laríngeo, sensación de prurito y opresión faríngea; carraspeo persistente con tos seca no productiva y disfonía) en casi un tercio, así como sibilancias en alrededor del 10% de las provocaciones positivas. Cuando se realizan estudios de absorción (p. ej., lactulosa, ramnosa-lactulosa-manitol), la mayoría de los pacientes tienen malabsorción, aunque los síntomas gastrointestinales sean mínimos.

Alergia alimentaria cutánea mediada por mecanismos distintos a la IgE

La *dermatitis por contacto inducida por alimentos* se observa con frecuencia en manipuladores de alimentos, sobre todo en quienes manipulan pescado crudo, marisco (p. ej., cangrejo de las nieves), carnes y huevos. Se pueden emplear las pruebas con parche si es necesario para confirmar el diagnóstico.

La *dermatitis herpetiforme (DH)* es una enfermedad cutánea vesiculosa crónica, que se asocia con una enteropatía sensible al gluten^{56,57}. Se caracteriza por un exantema papulovesiculoso crónico, muy pruriginoso, con distribución simétrica en las superficies extensoras y las nalgas. La histología de la lesión intestinal es casi idéntica a la que se observa en la enfermedad celíaca, pero la atrofia vellositaria y los infiltrados inflamatorios suelen ser menos marcados. Al igual que en los pacientes con enfermedad celíaca, casi todos los pacientes tienen anticuerpos IgA circulantes contra la tTGasa, cuya cantidad suele correlacionarse con la extensión de las lesiones de la mucosa yeyunal.

El diagnóstico de DH depende de la presencia de las lesiones cutáneas características y la demostración de depósitos de IgA en la unión dermoepidérmica de la piel. Aunque la mayoría de los pacientes tienen pocos o ningún síntoma gastrointestinal, la biopsia del intestino delgado suele mostrar una afectación intestinal. La eliminación del gluten de la dieta suele permitir la resolución de los síntomas cutáneos y la normalización de los hallazgos intestinales en varios meses. La administración de sulfonas es el pilar del tratamiento y produce una resolución rápida de los síntomas cutáneos, pero su efecto es casi nulo sobre los síntomas intestinales.

Alergia alimentaria respiratoria

Los *síntomas respiratorios agudos* causados por la alergia alimentaria se deben a reacciones mediadas por IgE, mientras que los síntomas respiratorios crónicos constituyen una combinación de síntomas mediados y no mediados por IgE (tabla 12-8). Se han provocado reacciones respiratorias de vías altas y bajas en niños mediante provocación oral con alimento doble ciego controlada con placebo (PODCCP), con demostración en la espirometría de reducciones significativas de la capacidad vital forzada (CVF), el volumen espiratorio máximo en 1 segundo (VEMS) y el flujo mesoespiratorio máximo (FMEM) durante las provocaciones con alimento positivas⁵⁸.

La alergia alimentaria no suele manifestarse por una *riñoconjuntivitis* aislada; cuando esta se presenta, suele acompañarse de otros síntomas alérgicos. En un plazo de minutos a 2 horas tras la ingestión, los alérgenos alimentarios pueden inducir los signos y síntomas típicos de rinoconjuntivitis, como eritema periocular, prurito y lagrimeo, congestión y prurito nasales, estornudos y rinorrea.

TABLA 12-8 Trastornos alérgicos alimentarios respiratorios

Trastorno	Grupo de edad	Características	Diagnóstico	Pronóstico y evolución
Trastornos mediados por IgE				
Rinoconjuntivitis alérgica	Cualquiera	Prurito ocular, inyección conjuntival y exudado acuoso, prurito nasal, congestión, rinorrea, estornudos en un plazo de minutos a 2 h tras la ingestión o inhalación de alimento; las manifestaciones cutáneas y gastrointestinales son típicas	Anamnesis, PPC y/o concentración sérica de IgE frente al alimento; POA	Varía
Broncoespasmo agudo	Cualquiera	Tos, sibilancias, disnea al ingerir o inhalar el alimento; posible factor de riesgo de anafilaxia grave; las manifestaciones cutáneas y gastrointestinales son típicas	Anamnesis, PPC y/o concentración sérica de IgE frente al alimento; POA	Varía
Trastornos mediados y no mediados por IgE				
Asma	Cualquiera	Tos crónica, sibilancias, disnea; la alergia alimentaria es un factor de riesgo de intubación en niños con asma	Anamnesis, PPC y/o concentración sérica de IgE frente al alimento; POA	Varía
Trastornos no mediados por IgE*				
Hemosiderosis pulmonar (síndrome de Heiner)	Lactantes, niños (raro)	Tos crónica, hemoptisis, infiltrados pulmonares, sibilancias, anemia; descrita en lactantes alérgicos a la leche de vaca y al trigo sarraceno	Anamnesis, PPC e IgE sérica específica del alimento negativos, pero precipitinas IgG para la leche y el trigo sarraceno positivas; biopsia pulmonar con depósitos de IgG e IgA	Desconocidos

Ig, inmunoglobulina; POA, provocación oral con alimento; PPC, prueba de punción cutánea.

*Supuestos.

(Modificada de Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA. Adverse reactions to foods. Med Clin North Am 2006; 90:97-127.)

Alrededor del 25% de 112 pacientes con antecedentes de reacciones adversas a alimentos después de los 10 años de edad desarrollaron síntomas respiratorios tras una POA, y la mayoría eran síntomas nasales causados por sensibilidades a frutas o verduras⁵⁹. Aunque suele creerse que la ingestión de leche causa congestión nasal en lactantes, la evidencia objetiva procedente de provocaciones orales con leche muestra que sólo el 0,08-0,2% de los lactantes presentan síntomas nasales tras una provocación con leche.

En los niños con dermatitis atópica, los síntomas nasales suelen aparecer en 15-90 minutos tras iniciar la PODCCP y duran unos 30-120 minutos. El prurito nasal y periorcular se sigue de episodios de estornudos en salvas y de una rinorrea abundante.

El *asma* o los *estornudos aislados* son una manifestación infrecuente de alergia alimentaria. Aunque la ingestión de alérgenos alimentarios pocas veces es el principal factor agravante en el asma crónica, hay cierta evidencia que sugiere que los antígenos alimentarios pueden provocar hiperreactividad bronquial. En estudios de niños con asma que acudían a centros de neumología, se demostraron reacciones respiratorias inducidas por alimentos en el 6-8,5%⁶⁰. Alrededor del 25% de 279 niños remitidos para evaluación y que tenían antecedentes de sibilancias o asma inducida por alimentos presentaron sibilancias durante una PODCCP. Se han descrito reacciones asmáticas a alérgenos alimentarios transportados por el aire cuando las personas susceptibles se exponen a vapores o humo emitido por los alimentos al cocinarlos (p. ej., leche, pescado, moluscos, crustáceos, huevos, garbanzos)⁶¹. En un estudio se ha sugerido que los niños con asma que presentan una sensibilización a alérgenos alimentarios tienen un mayor riesgo de asma grave, evaluado por las hospitalizaciones, las consultas en urgencias, los días de absentismo escolar y el uso de medicación de rescate.

El diagnóstico de enfermedad respiratoria inducida por alimentos se basa en la anamnesis del paciente, la evidencia de IgE específica del alimento (p. ej., resultados positivos en la prueba cutánea, pruebas de IgE in vitro frente a antígenos alimentarios) y las PODCCP. Las PODCCP después de una eliminación estricta de los alérgenos alimentarios sospechosos suelen ser el único modo de confirmar el diagnóstico de sibilancias inducidas por alimentos. Debido a que muchos factores pueden exacerbar las sibilancias, las dietas de eliminación por sí solas no suelen ser útiles.

Alergia alimentaria respiratoria mediada por mecanismos distintos a la IgE

La *hemosiderosis pulmonar inducida por alimentos (síndrome de Heiner)* es un síndrome raro consistente en episodios recidivantes de neumonía asociados con infiltrados y hemorragia pulmonares, hemosiderosis, hemorragia digestiva, anemia ferropénica y retraso del crecimiento. Se pueden observar macrófagos cargados de hemosiderina en los aspirados matinales del estómago o en muestras de biopsia pulmonar¹. El síndrome de Heiner se asocia con más frecuencia a hipersensibilidad no mediada por IgE frente a la LV, pero también se ha descrito la reactividad al huevo, cerdo y trigo sarraceno. Aunque la eosinofilia en la sangre periférica y la presencia de múltiples precipitinas séricas frente a la LV son una característica bastante frecuente, los mecanismos inmunológicos responsables de este trastorno se desconocen. El diagnóstico se basa en la eliminación del alérgeno precipitante y la resolución posterior de los síntomas. El diagnóstico también requiere la presencia de los datos de laboratorio característicos, incluidos los anticuerpos IgG precipitantes frente a la LV (o al antígeno responsable).

Anafilaxia generalizada inducida por alimentos

Las alergias alimentarias son la principal causa aislada de anafilaxia generalizada observada en servicios de urgencias en EE.UU. y suponen al menos un tercio de los casos⁶². Además de los síntomas cutáneos, respiratorios y gastrointestinales antes descritos, los pacientes pueden presentar síntomas cardiovasculares, como hipotensión, colapso vascular y arritmias cardíacas, debido presumiblemente a la liberación masiva de mediadores por los mastocitos. Sin embargo, la mayoría de las reacciones anafilácticas inducidas por alimentos no se asocian con incrementos significativos de la concentración sérica de β -triptasa. En una serie de 12 reacciones anafilácticas mortales o casi mortales inducidas por alimentos, todos los pacientes presentaron un compromiso respiratorio grave, 10 de 12 tuvieron náuseas y vómitos y solo 7 de 12 pacientes (o 1 de 6 reacciones mortales) tuvieron síntomas cutáneos⁶³. Alrededor de un tercio de los pacientes presentaron una reacción bifásica, y una cuarta parte tuvieron síntomas prolongados, por lo general de 2-3 días de duración.

Los factores que parecen asociarse con reacciones graves son la presencia de asma, antecedentes de reacciones graves, negación de los síntomas y no iniciar un tratamiento de forma inmediata. En los estudios sobre los fallecimientos por anafilaxia inducida por alimentos, se observó que las reacciones anafilácticas afectaban a ambos sexos por igual. La mayoría de las víctimas eran adolescentes o adultos jóvenes, y casi todas las personas con una alergia alimentaria tenían antecedentes de algún tipo de reacción al alimento que causó la reacción mortal⁶⁴. Entre los sujetos cuyos datos estaban disponibles, casi todos eran asmáticos diagnosticados, pero muy pocos disponían de epinefrina cuando tuvieron la reacción, y alrededor del 10% de quienes recibieron epinefrina en el momento oportuno no sobrevivieron. Los cacahuets o los frutos secos fueron responsables de más del 85% de los fallecimientos en Estados Unidos.

Anafilaxia inducida por el ejercicio y dependiente de alimentos

La *anafilaxia inducida por el ejercicio y dependiente de alimentos (AIEDA)* se produce solo cuando el paciente realiza ejercicio en las 2-4 horas posteriores a la ingestión del alimento, pero, cuando no se realiza ejercicio, el paciente puede ingerir el alimento sin ninguna reacción¹. Alrededor del 30-50% de los pacientes con este tipo de anafilaxia refieren desencadenantes alimentarios asociados. Los pacientes suelen tener asma y otros trastornos atópicos, resultados positivos en las pruebas de punción cutánea para el alimento que provocan sus síntomas y, en ocasiones, antecedentes de reacción al alimento cuando eran más jóvenes. Este trastorno parece ser más frecuente en mujeres que en varones, y más prevalente entre los 15 y 35 años. El mecanismo exacto del cuadro se desconoce, pero se ha implicado a varios alimentos, como el trigo (porción omega-5 gliadina), el marisco, la fruta, la leche, el apio y el pescado. El diagnóstico se basa en un antecedente inequívoco de ingesta alimentaria seguida de ejercicio, el inicio rápido (en 1-2 h) de síntomas clásicos mediados por IgE, y la demostración de anticuerpos IgE específicos del alimento mediante pruebas de punción cutánea o en las pruebas in vitro para IgE. En ausencia de esta evidencia, suele requerirse una provocación con alimento supervisada por un médico para demostrar que el alimento sospechoso es el verdadero responsable de la reacción anafiláctica. Las provocaciones deben realizarse en un entorno hospitalario por un médico experimentado en el tratamiento de reacciones anafilácticas⁶⁵.

Anafilaxia diferida causada por carne de mamíferos

La galactosa- α -1,3-galactosa (α -gal) se ha identificado como una causa de anafilaxia grave, e incluso mortal⁶⁶. A diferencia de los determinantes de carbohidratos de reactividad cruzada descritos previamente que se expresan en plantas e insectos, el oligosacárido α -gal se expresa abundantemente en las células y tejidos de mamíferos no primates. Este patrón de expresión hace que la α -gal pueda tener relevancia clínica como alérgeno alimentario (p. ej., vacuno, cerdo, cordero) o como alérgeno inhalado (p. ej., gato, perro). Los anticuerpos IgE frente a α -gal se asocian con una forma infrecuente de anafilaxia diferida, que se produce 3-6 horas después de la ingestión de carne de mamífero que tenga α -gal. Los pacientes con IgE frente a α -gal refieren una urticaria generalizada o anafilaxia franca que comienza 3-6 horas después de comer vacuno, cerdo o cordero y tienen un patrón homogéneo de pruebas cutáneas (la probabilidad de resultados positivos aumenta cuando la prueba se realiza con carne recién picada o con una prueba intradérmica) y de resultados de anticuerpos séricos IgE.

La mayoría de los pacientes desarrollaron anafilaxia a la carne roja en la edad adulta; algunos referían haber sufrido múltiples picaduras de garrapatas, lo que sugiere que dichas picaduras, sobre todo de la garrapata *Amblyomma americanum* en Estados Unidos, puede predisponer a la sensibilización frente a α -gal.

Otras reacciones de hipersensibilidad inducidas por alimentos

La ingestión de LV entera pasteurizada por los lactantes, sobre todo los menores de 6 meses, suele causar hemorragia digestiva oculta y, en ocasiones, *anemia ferropénica*. La sustitución de la LV entera por fórmula para lactantes (incluidas las fórmulas derivadas de la LV que se han sometido a un calentamiento intenso) suele normalizar la pérdida fecal de sangre en 3 días.

EVALUACIÓN DEL PACIENTE, DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se dispone de directrices para la alergia alimentaria (tabla 12-9) en internet (<https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/food-allergy>)⁶⁷ en formato completo, con un resumen ejecutivo y un resumen en lenguaje sencillo para pacientes, familias y cuidadores. La Academia Europea de Asma e Inmunología Clínica (EAACI) también ha publicado directrices para la anafilaxia y la alergia alimentaria⁶⁵.

El enfoque diagnóstico de la alergia alimentaria comienza con la anamnesis y la exploración física¹. Estas evaluaciones orientan la selección de las pruebas de laboratorio (Fig. 12-1).

La utilidad de la anamnesis depende en gran medida de la recopilación de los síntomas del paciente y de la capacidad del evaluador de distinguir entre los trastornos provocados por la hipersensibilidad alimentaria y otras causas (tabla 12-1). En algunos casos, puede ser útil para el diagnóstico de la alergia alimentaria (p. ej., episodios agudos, como anafilaxia sistémica después de la ingestión aislada de gambas), pero la anamnesis nunca debería usarse por sí sola para establecer el diagnóstico.

En varias series, menos del 50% de las reacciones de alergia a alimentos notificadas pudieron verificarse mediante PODCCP. La información necesaria para establecer que se ha producido una reacción alérgica a un alimento y para realizar una provocación de tipo ciego apropiada en otro momento incluye lo siguiente: el alimento sospechoso de haber provocado la reacción, la cantidad del alimento sospechoso ingerido, el intervalo temporal entre la ingestión y el desarrollo de síntomas, la posible aparición de síntomas similares en otras ocasiones cuando se comió el alimento, la participación de otros factores (p. ej., ejercicio, alcohol, fármacos), y el tiempo transcurrido desde la última reacción al alimento. En los trastornos crónicos (p. ej., dermatitis atópica, urticaria crónica), la anamnesis suele ser un indicador poco fiable del alérgeno responsable.

Los *diarios dietéticos* suelen describirse como un complemento de la anamnesis. Se debe instruir a los pacientes para que cumplan un registro cronológico de todos los alimentos ingeridos a lo largo de un período especificado, incluyendo aquellos que se han introducido en la boca sin ingerirlos, como el chicle. También debe registrarse cualquier síntoma experimentado por el paciente. A continuación, se revisa el diario para determinar si hay alguna relación entre los alimentos ingeridos y los síntomas experimentados. En ocasiones, este método detecta una asociación no identificada entre un alimento y los síntomas del paciente. A diferencia de la anamnesis, recoge información de forma prospectiva y no depende de la memoria del paciente. Este método debería utilizarse de forma selectiva, porque suele hacer que los pacientes y las familias se centren obsesivamente en los alimentos en lugar de en otros posibles desencadenantes de sus reacciones.

Las *dietas de eliminación* suelen utilizarse en el diagnóstico y el tratamiento de la alergia alimentaria. Los alimentos sospechosos se omiten por completo de la dieta. El éxito de estas dietas

TABLA 12-9 National Institute of Allergy and Infectious Diseases: Informe patrocinado del panel de expertos sobre el diagnóstico y el manejo de la alergia alimentaria en EE.UU.

Puntos clave	Directrices y comentarios
Definiciones	La alergia alimentaria es un efecto de salud adverso que se debe a una respuesta inmunitaria específica. Las alergias alimentarias producen reacciones inmediatas mediadas por inmunoglobulina E (IgE) (es decir, anafilaxia) y diversas enfermedades crónicas (p. ej., esofagitis eosinofílica, síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias) en las que puede que la IgE no desempeñe un papel importante.
Epidemiología e historia natural	
Niños	La alergia alimentaria es más frecuente en niños que en adultos. Entre las alergias alimentarias más frecuentes en la infancia, las alergias a la leche, huevo, trigo y soja suelen resolverse en la infancia, mientras que las alergias al cacahuete, frutos secos, pescado y marisco pueden resolverse, pero es más probable que persistan. La prevalencia de la alergia al cacahuete ha aumentado a lo largo de varias décadas y ahora afecta al 1-2% de los niños pequeños.
Adultos	La alergia alimentaria en adultos puede reflejar la persistencia de alergias infantiles o una sensibilización de novo a alérgenos alimentarios encontrados después de la infancia. Una alergia alimentaria que comienza en la vida adulta tiende a persistir. En los adultos, las alergias al marisco (2,5%), pescado (0,5%), cacahuete (0,6%) y frutos secos (0,5%) son las más frecuentes. Los adultos y algunos niños presentan reactividad cruzada entre algunos aeroalérgenos y alimentos (p. ej., alergia oral/síndrome de alergia al polen y alimentos) detallados en las directrices. Las alergias a la leche, huevo, trigo y soja suelen resolverse en la infancia, mientras que las alergias al cacahuete, frutos secos, pescado y marisco pueden resolverse, pero es más probable que persistan.
Enfermedades concurrentes	La alergia alimentaria puede coexistir con asma, dermatitis atópica, esofagitis eosinofílica y anafilaxia inducida por el ejercicio. La alergia alimentaria se asocia con asma grave, un riesgo mayor de exacerbaciones graves y un aumento de las tasas de hospitalización. La alergia alimentaria altera la calidad de vida. La alergia alimentaria no es un desencadenante habitual de eczema en adultos. La esofagitis eosinofílica, en la que existe una inflamación eosinofílica localizada del esófago es una afección crónica, remitente-recidivante asociada con la sensibilización a alimentos. En algunos pacientes, la evitación de alimentos específicos produce la normalización de la histopatología. En los niños, se manifiesta con trastornos de la alimentación, vómitos, síntomas de reflujo y dolor abdominal. En los adolescentes y adultos, sus manifestaciones más frecuentes son la disfagia y las impactaciones esofágicas de alimentos. Un tercio de los pacientes con anafilaxia inducida por el ejercicio refieren reacciones desencadenadas por alimentos; la anafilaxia inducida por alimentos tiene una historia natural marcada por una recidiva frecuente de los episodios.
Factores de riesgo de anafilaxia grave	Las reacciones mortales de alergia a alimentos suelen deberse a cacahuete, frutos secos y marisco, pero también se han descrito con la leche, huevo, semillas y otros alimentos. Los fallecimientos se han asociado con la edad (adolescentes y adultos jóvenes), con un retraso del tratamiento con epinefrina y con la coexistencia de asma. La anamnesis no predice con precisión la gravedad de las futuras reacciones alérgicas. No hay pruebas de laboratorio que permitan predecir la gravedad de las reacciones futuras. Los alimentos tomados con el estómago vacío, el ejercicio, el alcohol, los antiinflamatorios no esteroideos y los antiácidos pueden aumentar la gravedad de una reacción alérgica. El tratamiento con β -bloqueantes puede reducir la eficacia de la epinefrina en la anafilaxia.
Diagnóstico	La alergia alimentaria se sospecha cuando los síntomas típicos (p. ej., urticaria, edema, sibilancias, prurito bucal, tos, náuseas, vómitos, anafilaxia) se producen minutos u horas después de la ingestión del alimento. Una anamnesis detallada de la reacción a cada alimento incriminado es crucial para un diagnóstico apropiado. En los niños menores de 5 años con dermatitis atópica moderada o grave debería plantearse una evaluación de alergia a la leche, huevo, cacahuete, trigo y soja si están presentes una o ambas de las siguientes condiciones: Dermatitis atópica persistente a pesar de un manejo y un tratamiento tópico optimizados. Anamnesis fiable de una reacción inmediata tras la ingestión de un alimento específico. Una provocación con alimento supervisada se considera la prueba más específica de alergia alimentaria. Los análisis de la concentración de IgE específica de alimentos ayudan al diagnóstico, pero no debería confiarse en ellos como único método para diagnosticar la alergia alimentaria. Se recomienda utilizar la anamnesis y la exploración para ayudar al diagnóstico. Los análisis de IgE específica de alimentos tienen limitaciones: Los resultados positivos del análisis no son intrínsecamente diagnósticos, y en ocasiones se producen reacciones a pesar de resultados negativos. El análisis de paneles de alimentos sin tener en cuenta la anamnesis suele ser motivo de confusión. Hay varias pruebas que no se recomiendan, como la IgG/IgG4 específica de alimentos, IgE total, kinesiología aplicada y pruebas electrodérmicas.
Prevención	Las recomendaciones siguen la publicación clínica de la Academia Americana de Pediatría de 2008. La lactancia materna se recomienda para todos los lactantes, las fórmulas de lactancia hidrolizadas se sugieren para los lactantes de riesgo* y los alimentos complementarios, incluidos los posibles alérgenos, no se restringen después de los 4-6 meses de edad (no es aplicable para los lactantes que tengan reacciones alérgicas). La dieta materna durante el embarazo debería ser saludable y equilibrada; no existe evidencia que respalde la evitación de posibles alérgenos alimentarios.
Manejo[†]	
Evitación	La educación sobre la evitación alimentaria es esencial para prevenir las reacciones.
Vacunaciones	Los pacientes con alergia al huevo pueden vacunarse con vacunas antigripales que contengan una dosis baja de proteína del huevo. Las vacunas de la fiebre amarilla y de la rabia están contraindicadas en personas con antecedentes de urticaria, angioedema, asma o anafilaxia por proteínas del huevo. La evaluación de la alergia y las pruebas pueden informar del riesgo potencial de un individuo.

TABLA 12-9 National Institute of Allergy and Infectious Diseases: Informe patrocinado del panel de expertos sobre el diagnóstico y el manejo de la alergia alimentaria en EE.UU. (cont.)

Puntos clave	Directrices y comentarios
Anafilaxia	<p>El manejo de la anafilaxia consiste en la administración precoz de epinefrina, la observación durante 4-6 h o más después del tratamiento, la educación sobre la evitación, el diagnóstico y tratamiento precoces, el uso de pulseras o cadenas de alerta médica y el seguimiento con un profesional de atención primaria, así como la valoración de una consulta con un alergólogo-inmunólogo.</p> <p>La prescripción de autoinyectores de epinefrina y los consejos de educación del paciente incluyen la disponibilidad de dos dosis, el cambio de autoinyectores de dosis fija de 0,15 a 0,3 mg con un peso de 25 kg aproximadamente en el contexto de las circunstancias específicas del paciente, disponer de un plan de urgencia por escrito y proporcionar material educativo de apoyo.</p>

*Los lactantes de riesgo se definen como aquellos que tienen uno o más familiares directos (p. ej., progenitor, hermano) con un trastorno atópico.

†Se dispone de varios recursos en internet sobre alergias alimentarias para los profesionales médicos y los pacientes: National Institute of Allergy and Infectious Diseases (<https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/food-allergy>); National Institute for Health and Clinical Excellence (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg116>); World Allergy Association (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines (<http://www.worldallergy.org/about-wao/wao-publications>); Consortium of Food Allergy Research (<https://web.emmes.com/study/cofar/EducationProgram.htm>); Food Allergy Research and Education (<http://www.foodallergy.org>); Kids with Food Allergies Foundation Community (www.kidswithfoodallergies.org).

(Modificada de Boyce J, Assa'ad AH, Burks AW y cols. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(Suppl):S1-S58.)

depende de la identificación de los alérgenos correctos, de la capacidad del paciente de seguir una dieta sin ninguno de los alérgenos responsables y de la suposición de que otros factores no provocan síntomas similares durante el período de estudio. Por desgracia, estas condiciones pocas veces se cumplen. En un lactante que reacciona a la fórmula de LV, la resolución de los síntomas tras la sustitución con una fórmula de soja o con un hidrolizado de caseína, o con una fórmula basada en aminoácidos elementales es muy sugestiva de una alergia a la LV o a otro alimento, respectivamente, pero también podría estar causada por la intolerancia a la lactosa. Aunque la evitación de los alérgenos alimentarios sospechosos se recomienda antes de las provocaciones de tipo ciego, las dietas de eliminación por sí solas pocas veces son diagnósticas de la alergia alimentaria, sobre todo en los trastornos crónicos como la dermatitis atópica o el asma.

Las *pruebas de punción cutánea* son reproducibles y suelen utilizarse para el cribado de pacientes con sospecha de alergias alimentarias mediadas por IgE. Los extractos glicerinados de alimentos (1:10 o 1:20) y unos controles positivo (p. ej., histamina) y negativo (suero salino) apropiados se aplican mediante la técnica de punción.

Cualquier alérgeno alimentario que provoque un habón con un diámetro al menos 3 mm mayor que el control negativo se considera positivo; todos los demás resultados se consideran negativos. Una prueba de punción cutánea positiva debería interpretarse como indicativa de la *posibilidad* de que el paciente tenga una reactividad sintomática al alimento específico, mientras que los resultados negativos en la prueba cutánea confirman la ausencia de reacciones mediadas por IgE (la precisión predictiva negativa es >95%) si se han usado extractos alimentarios de buena calidad. La prueba de punción cutánea puede considerarse un método excelente de descartar alergias alimentarias mediadas por IgE, pero solo puede sugerir la presencia de alergias alimentarias clínicas. Hay algunas excepciones a esta afirmación general. En primer lugar, la alergia mediada por IgE a diversas frutas y verduras (p. ej., manzanas, naranjas, plátanos, peras, melones, patatas, zanahorias, apio) no suele detectarse con los reactivos preparados de forma comercial, supuestamente debido a la labilidad del alérgeno responsable. En segundo lugar, los extractos comerciales en ocasiones carecen del alérgeno apropiado al que una persona es reactiva, como lo demuestra el uso de alimentos frescos para los reactivos de las pruebas cutáneas. En tercer lugar, los niños menores de 1 año pueden tener una alergia alimentaria sin presentar resultados positivos en la prueba cutánea, y los menores de 2 años pueden tener habones más pequeños, supuestamente por falta de reactividad cutánea. En cuarto lugar, puede considerarse diagnóstico un resultado positivo en una prueba cutánea para un alimento que, cuando se ingiere en ausencia de otros alimentos, provoca una reacción anafiláctica sistémica grave. Por lo general, cuanto mayor es el diámetro del habón en la prueba de punción cutánea, mayor será la probabilidad de que se produzca una reacción después de ingerir el alimento. Para algunos alimentos, se han establecido puntos de decisión diagnóstica, por encima de los cuales existe una probabilidad mayor del 95% de que el paciente sea alérgico. Por ejemplo, pueden citarse un tamaño del habón ≥ 10 mm por leche de vaca y un tamaño del habón ≥ 8 mm por cacahuete en niños⁶⁸.

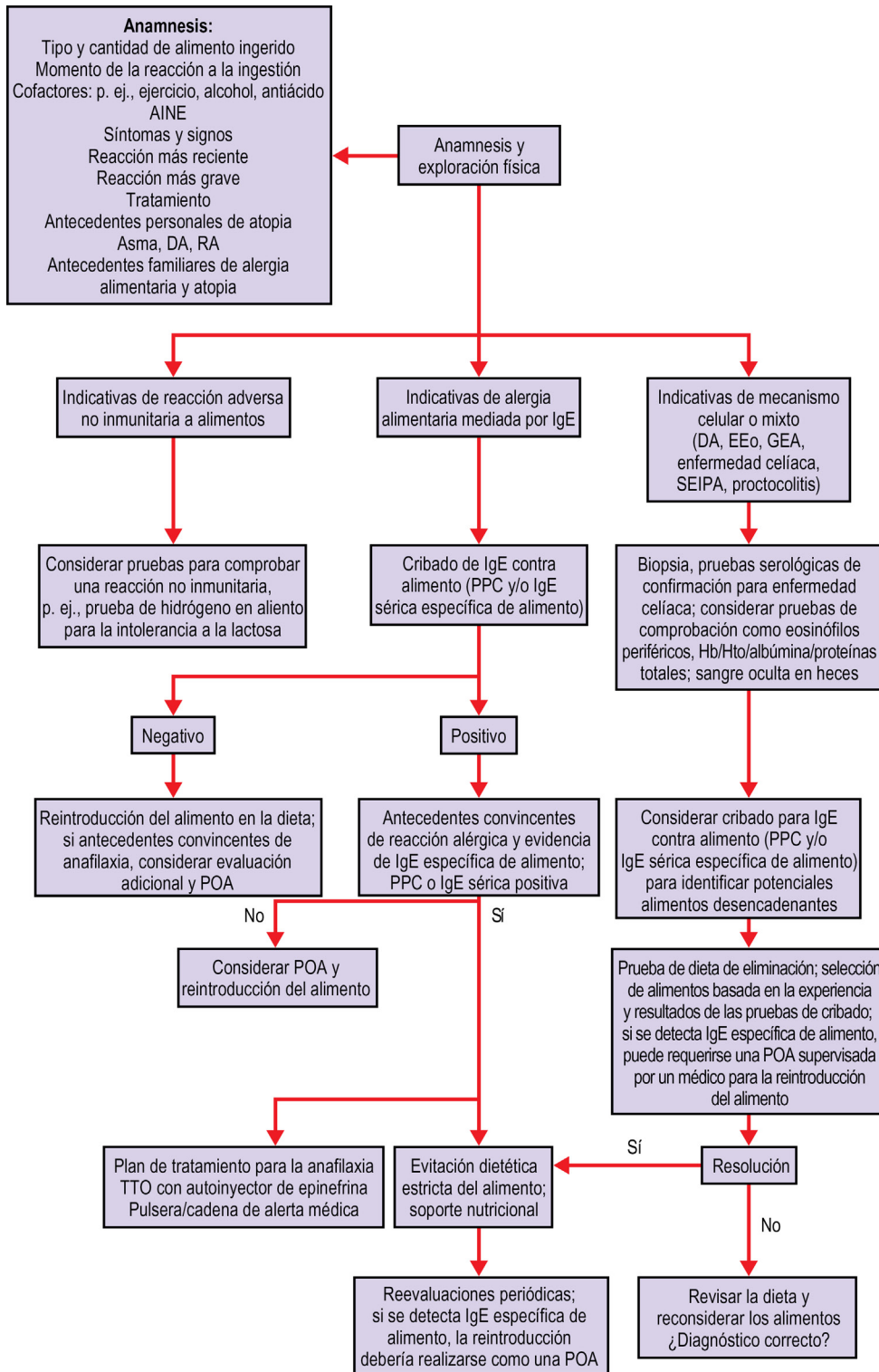


Figura 12-1 Estrategia actual para el diagnóstico y el manejo de la alergia alimentaria. AINE, antiinflamatorios no esteroideos; DA, dermatitis atópica; EEO, esofagitis eosinofílica; GEA, gastroenteritis eosinofílica alérgica; Hb, hemoglobina, Hto, hematocrito; IgE, inmunoglobulina E; POA, provocación oral con alimento; PPC, prueba de punción cutánea; RA, rinitis alérgica; SEIPA, síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias; TTO, tratamiento. (Modificada de Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA. *Adverse reactions to foods. Med Clin North Am* 2006; 90:97-127.)

La prueba cutánea intradérmica es más sensible que la prueba de punción cutánea, pero es mucho menos específica que una PODCCP. La prueba cutánea intradérmica incrementa el riesgo de inducir una reacción sistémica en comparación con la prueba de punción cutánea, por lo que no se recomienda.

Ha aumentado el interés por el uso de la prueba de parche atópico para el diagnóstico de la alergia alimentaria no mediada por IgE en varios trastornos. La falta de reactivos y de métodos estandarizados limita la utilidad de este método. En un amplio estudio de niños con dermatitis atópica, los investigadores concluyeron que la prueba de parche aportaba un escaso beneficio diagnóstico en comparación con las pruebas diagnósticas estándar⁶⁹.

Los *análisis in vitro de IgE específica de alérgeno* se usan para analizar el suero en el diagnóstico de alergias alimentarias mediadas por IgE. En los últimos 10 años, la determinación cuantitativa de anticuerpos IgE específicos de alimento (CAP System FEIA o UniCAP) ha demostrado ser más predictiva de alergia alimentaria mediada por IgE que otros métodos. Las concentraciones de IgE específica de alimentos que superan los valores diagnósticos (tabla 12-10) indican que los pacientes tienen una probabilidad mayor del 95% de presentar una reacción alérgica si ingieren el alimento específico^{1,70,71}. La concentración de IgE puede monitorizarse y, si disminuye por debajo de 2 kU_A/l para el huevo, leche o cacahuete, un paciente sin reacciones graves recientes debería someterse de nuevo a una provocación para determinar si se ha curado o no de la alergia alimentaria.

Se deberían realizar evaluaciones periódicas en los niños con alergia al cacahuete y debería plantearse una POA para el cacahuete en pacientes que no hayan tenido reacciones en los últimos 1-2 años y que tengan una concentración sérica de IgE frente al cacahuete de <2,0 kU_A/l.

El *diagnóstico por componentes* (DC) se basa en alérgenos individuales naturales o recombinantes que están purificados. Utilizando microtecnología avanzada, se pueden depositar cantidades determinadas de alérgenos en la superficie de un biochip activado (p. ej., micromatriz ISAC) y se necesitan cantidades diminutas de suero para detectar los anticuerpos IgE frente a casi cualquier número de alérgenos específicos en un proceso de una sola etapa. El DC puede proporcionar una mayor especificidad debido a la pureza de los componentes en comparación con los extractos de alimentos completos. Las POA se han utilizado en varios estudios para evaluar las aplicaciones clínicas del DC en casos de alergia alimentaria. Los pacientes con anticuerpos IgE dirigidos exclusivamente contra los componentes del cacahuete Ara h 8 y de la avellana Cor a 1, que presentan reactividad cruzada con Bet v 1 de abedul, tienen un riesgo bajo de reacción sistémica frente al cacahuete y la avellana; muchos pueden ingerir estos frutos secos sin presentar síntomas alérgicos, por lo que estos pacientes son candidatos excelentes para las provocaciones orales supervisadas con alimentos⁷². En cambio, los pacientes con IgE dirigida contra Ara h 2 o Cor a 9 y/o 14 tienen un mayor riesgo de reacciones sistémicas^{73,74}. Una concentración elevada de IgE contra la caseína estable de la LV y el ovomucoide del huevo se asocia con mayores riesgos de reacciones contra la leche hervida y los productos con huevo^{75,76}.

TABLA 12-10 Concentraciones séricas de IgE específicas de alimento altamente predictivas de reactividad clínica

Alérgeno	Nivel de decisión diagnóstica (kU _A /l)*	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Valor predictivo positivo (%)	Valor predictivo negativo (%)
Clara de huevo	7	61	95	98	38
Lactantes ≤2 años	0,35	91	77	95	68
Ovomucoide en huevo cocido	10,8	55	96	88	80
Leche	15	57	94	95	53
Lactantes ≤1 año	5	30	99	95	64
Cacahuete	14	57	99	99	36
Pescado	20	25	100	99	89
Soja	30	44	94	73	82
Trigo	26	61	92	74	87
Frutos secos	15	Otros valores no se calcularon y no están disponibles		95	

*kU_A/l = kilounidades específicas de alérgeno por litro.

Las *provocaciones orales con alimentos* son un elemento importante en el manejo de las alergias alimentarias, y siguen siendo las pruebas más precisas para su diagnóstico⁷⁷. Las provocaciones con alimentos pueden realizarse en casa sin supervisión médica solo si el médico determina que no hay riesgo de reacción grave. Este método puede ser apropiado para pacientes que presentan síntomas que no suelen asociarse con alergia alimentaria y cuando los resultados de las pruebas cutáneas o in vitro han sido negativos. También puede ser adecuado realizar una reintroducción domiciliaria de un alimento que se ha interrumpido temporalmente como parte de una dieta de eliminación, pero que estaba presente en la dieta con anterioridad. Sin embargo, si ha habido una evitación prolongada durante semanas o varios meses, el patrón de reactividad podría haber cambiado, y puede que la reintroducción domiciliaria ya no sea segura. En la mayoría de los casos, las POA se realizan bajo supervisión médica.

La PODCCP se ha considerado el patrón oro para el diagnóstico de las alergias alimentarias^{1,67,78}. Muchos investigadores han utilizado PODCCP con éxito en niños y adultos para evaluar varios síntomas relacionados con alimentos. En la práctica clínica, suelen utilizarse POA abiertas (no de tipo ciego) y de tipo simple ciego. La selección de alimentos que deben evaluarse en una POA suele basarse en la anamnesis y en los resultados de una prueba cutánea o de un análisis in vitro de IgE. La metodología básica subyacente a todas las provocaciones orales a alimentos es la administración del alimento sospechoso en dosis gradualmente crecientes bajo una observación estrecha en un entorno médico. Las provocaciones deben interrumpirse y se debe administrar tratamiento ante la primera señal de que se produce una reacción. Las provocaciones orales a alimentos conllevan la posibilidad de un riesgo significativo, pero estos riesgos pueden minimizarse mediante una dosificación adecuada y realizando las provocaciones en un entorno controlado con personal experimentado (cuadro 12-3). La prueba de provocación oral debería plantearse con fines clínicos y de investigación. Como se muestra en el algoritmo de la figura 12-2, en el contexto clínico, las provocaciones suelen realizarse por tres razones principales. En primer lugar, las POA se utilizan para establecer un diagnóstico preciso cuando dicho diagnóstico no está claro y se han probado otros métodos diagnósticos estándar, como la realización de la anamnesis del paciente, las pruebas cutáneas, la medición de la concentración de inmunoglobulina E (IgE) específica y las dietas de eliminación. En segundo lugar, para determinar el papel que la alergia alimentaria desempeña en las afecciones crónicas, como la dermatitis atópica o la esofagitis eosinofílica. En tercer lugar, las POA suelen utilizarse para determinar si un paciente con una alergia alimentaria conocida ha desarrollado tolerancia a ese alimento.

Pruebas no validadas para la alergia alimentaria

No se han realizado ensayos controlados que respalden la utilidad diagnóstica de la concentración de anticuerpos IgG o IgG₄ específicos de alimentos, de los complejos antígeno alimentario-anticuerpo, la evidencia de activación linfocítica (p. ej., captación de ³H, producción de IL-2, síntesis de factor inhibidor leucocítico), o de la provocación sublingual o intracutánea¹.

TRATAMIENTO DE LA ALERGIA ALIMENTARIA

Manejo práctico

El manejo de las alergias alimentarias requiere la evitación de los alérgenos responsables y un tratamiento precoz de las reacciones alérgicas^{1,65,67}. La evitación de los alérgenos alimentarios es difícil, porque los alimentos son necesarios para el sustento y los alérgenos son ubicuos.

Cuadro 12-3 Pasos para minimizar los riesgos de la provocación

- Ajustar la dosis inicial y el protocolo de provocación a pacientes que puedan tener un riesgo mayor de reacciones graves.
- Utilizar observadores experimentados que hayan sido formados para realizar provocaciones alimentarias y que estén presentes durante toda la provocación, con una interacción continua con el paciente, al que deben explorar a intervalos regulares.
- Interrumpir la provocación en cuanto el observador esté convencido de que se está produciendo una reacción. Preparar todas las medicaciones que puedan necesitarse antes de la provocación para que puedan administrarse sin demora.
- Realizar las provocaciones solo en entornos donde todas las medidas que podrían necesitarse para tratar una reacción grave estén fácilmente disponibles.

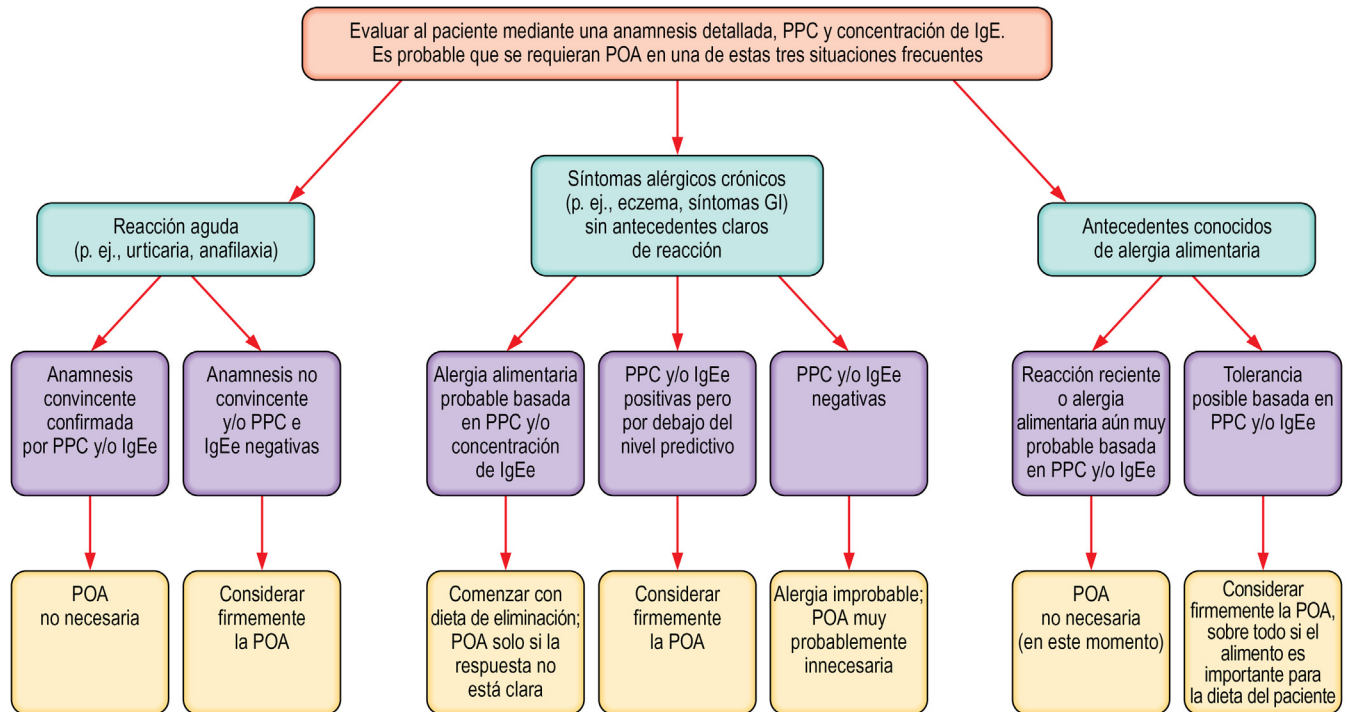


Figura 12-2 Algoritmo de toma de decisiones para la provocación oral con alimento. GI, gastrointestinal; IgEe, IgE específica; POA, provocación oral con alimento; PPC, prueba de punción cutánea.

Los pacientes y los cuidadores deben conocer la normativa de etiquetado de alimentos, la prevención del contacto cruzado de alimentos seguros con alérgenos y los medios de adquirir comidas seguras en entornos como restaurantes y colegios. Un factor que se añade a la complejidad de la evitación es la posibilidad de exposición a alérgenos alimentarios en el entorno laboral, en productos no alimentarios como los cosméticos y los fármacos, así como a través de exposiciones sin ingestión (contacto cutáneo o inhalación). Los problemas nutricionales surgen cuando se eliminan múltiples alimentos de la dieta. El manejo urgente satisfactorio requiere un diagnóstico y tratamiento precoces de una reacción alérgica o de la anafilaxia.

La carga diaria que conlleva el manejo de las alergias alimentarias tiene un impacto importante sobre la calidad de vida¹¹. El manejo satisfactorio requiere una educación detallada de los pacientes y cuidadores sobre la evitación y el tratamiento.

Estrategias de evitación de los alérgenos alimentarios

Estrategia general de evitación

La evitación alérgica debería prescribirse basándose en un diagnóstico confirmado. La educación sobre la evitación debe incluir a todas las personas responsables de obtener o preparar los alimentos. Se dispone de materiales educativos a partir de diversos recursos, como Food Allergy Research & Education (www.foodallergy.org) y el Consortium of Food Allergy Research (www.cofargroup.org); esta última organización ha validado materiales dirigidos a la evitación de alimentos específicos (p. ej., LV; huevos, trigo, soja) y estrategias generales para la evitación en distintos contextos.

La *evitación estricta* suele prescribirse para evitar cualquier riesgo de reacción alérgica, aunque puede que no siempre sea necesaria. Entre los ejemplos en que la ingestión de la proteína alérgica puede ser aceptable, se pueden citar las frutas y verduras crudas en personas con síntomas leves del síndrome relacionado con polen-alimentos, las formas de leche o huevos calentadas a alta temperatura (p. ej., productos de pastelería) en personas que los toleren a pesar de reaccionar contra formas enteras, así como la ingestión materna de alérgenos cuando los lactantes alérgicos que reciben lactancia materna no presenten evidencia de reacciones. Los pacientes que toleren estas formas de exposición se identifican por sus antecedentes médicos o por una POA con supervisión médica. Debe tenerse cuidado, porque algunas personas pueden desarrollar anafilaxia. El riesgo o beneficio de permitir la exposición a formas toleradas del

TABLA 12-11 Opciones para la evitación alérgica en circunstancias seleccionadas

Circunstancia	Opciones	Riesgo o beneficio*
Frutas y verduras crudas que causan síntomas orales (relacionados con el polen)	Permitir la ingestión de forma individualizada en función de las preferencias y de la gravedad	Riesgo bajo de reacción sistémica o de anafilaxia
Productos con huevo o leche calentados a alta temperatura (cocidos) en personas con alergias a las formas enteras	Permitir la ingestión si se tolera según la anamnesis o la prueba de provocación (precaución por una posible anafilaxia)	No está claro si esta estrategia acelera, obstaculiza o no influye en la recuperación Riesgo de reacción a pesar de la aparente tolerancia oral Posible riesgo de inflamación crónica por la exposición
Ingestión materna de un alérgeno durante la lactancia materna, cuando el mismo alérgeno causó una reacción al ingerirlo el lactante	Permitir que la madre continúe con las cantidades ingeridas previamente si el lactante no muestra signos de reacción aguda o crónica	Puede conllevar un riesgo de reacción No hay datos sobre la influencia en la evolución natural Las variaciones de la dosis ingerida pueden alterar el riesgo
Alergia al cacahuete, no a los frutos secos	Permitir la ingestión de los frutos secos tolerados	El contacto cruzado o una identificación errónea puede dar lugar a reacciones Puede haber una alergia nueva a un alimento tolerado, aunque el grado de riesgo es incierto
Alergia a algunos frutos secos	Permitir el cacahuete en formas carentes de otros frutos secos Permitir la ingestión de los frutos secos tolerados	Igual que antes, con menos riesgo para la mantequilla de cacahuete comercial y diversos productos comerciales con ingredientes de frutos secos aislados (p. ej., almendra en la leche de almendras)
Alergia a algunos pescados	Permitir los pescados tolerados. Permitir el pescado enlatado que se tolere	Riesgo de contacto cruzado, identificación errónea o alergia nueva Menos riesgo para el pescado procesado (enlatado)
Alergia a algunos mariscos	Permitir los mariscos tolerados	Riesgo de contacto cruzado, identificación errónea o alergia nueva
Alergia a algunos alimentos relacionados botánicamente (p. ej., frutas, legumbres, verduras, cereales)	Permitir los tipos tolerados	Muchas opciones para ingerir alimentos «relacionados» si se demuestra que se toleran y existe un menor riesgo de contacto cruzado, identificación errónea o alergia nueva

*Se asumen beneficios para la calidad de vida del individuo o nutricionales. Las decisiones se individualizan en función de las preferencias del paciente, el criterio del médico, la valoración del riesgo y los antecedentes.

alérgeno debería individualizarse. No hay evidencia de que la evitación alimentaria estricta (en comparación con una evitación menos estricta) tenga un efecto sobre la tasa de remisión natural⁷⁹. La evitación de alimentos relacionados y que puedan tener proteínas con reacción cruzada puede individualizarse según el riesgo de reactividad cutánea clínica. En la [tabla 12-11](#) se resumen las opciones para la estrategia de evitación de alérgenos alimentarios.

Etiquetado de productos manufacturados

En EE.UU., la ley de Etiquetado de alérgenos alimentarios y protección del consumidor (Food Allergen Labeling and Consumer Protection Act, FALCPA) de 2004 requiere que la leche, huevos, cacahuete, frutos secos, pescado, mariscos crustáceos, trigo y soja se declaren en las etiquetas de ingredientes utilizando palabras de uso común. Estos alimentos y categorías de alimentos suelen denominarse «alérgenos mayores». La ley no se aplica a ningún otro alimento ni a mariscos que no sean crustáceos. Los nombres comunes utilizados para identificar los alimentos pueden enumerarse en la lista de ingredientes o en una indicación separada (p. ej., «contiene cacahuete»). Aunque no es necesario, si se usa una de estas indicaciones de contenido, se deben incluir todos los alérgenos mayores. La ley también requiere que se nombre el tipo específico de alérgeno en una categoría, como «nuez» o «gamba».

La FALCPA se aplica a alimentos manufacturados en EE.UU. o importados a dicho país, pero no se aplica para los productos agrícolas (p. ej., carne fresca, huevos, aves, frutas, verduras) o bebidas alcohólicas, que pueden usar proteínas alimentarias como ingredientes o agentes de procesado. La ley está sujeta a revisiones, como se describe en <http://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/FoodAllergens/default.htm>.

Las leyes de etiquetado varían entre los países y algunos no tienen ninguna. Muchos países tienen leyes que incluyen más de los ocho grupos de alérgenos alimentarios actualmente cubiertos por las leyes estadounidenses. Por ejemplo, la Unión Europea (UE) promulgó una legislación en 2005 que obligaba a listar seis alérgenos no cubiertos en la ley estadounidense: centeno, cebada, avena, apio, mostaza y semillas de sésamo.

TABLA 12-12 Ejemplos de alérgenos alimentarios en elementos inesperados y no alimentarios

Tipo de producto	Ejemplos	Relevancia
Cosméticos	Almendra o leche en champús o cremas	Posibilidad de urticaria por contacto o dermatitis. Algunos derivados (p. ej., mantequilla de karité) pueden tener una cantidad inapreciable de proteína
Alimento para mascotas	Leche, huevo, pescado, soja, etc.	Las lamaduras de animales pueden causar urticaria por contacto. El alimento para peces en los dedos puede transferirse a los ojos o la boca y causar síntomas
Fármacos	La lactosa en los inhaladores de polvo seco (IPS) o comprimidos puede tener trazas de leche Lecitina de soja, lecitina de huevo	Se han descrito casos de reacciones a la caseína identificada en IPS, la relevancia en los comprimidos/lactosa comercial no está clara La relevancia de la presencia de posibles cantidades traza de proteína en la lecitina (derivado graso) no está claro, probablemente riesgo bajo
Vacunas	Huevo (gripe, fiebre amarilla), posiblemente leche (difteria, tosferina, tétanos)	V. tabla 12-9
Suplementos nutricionales	Suplementos de glucosamina-condroitina (cartílago de tiburón o cáscara de gamba), productos de quitosano o quitina (derivados de la cáscara de crustáceos)	Relevancia incierta, probablemente riesgo bajo
Saliva (besos)	Proteína residual de las comidas	Relevante en el contacto íntimo
Transfusión	Concentrados de eritrocitos, plasma (con contenido de alérgenos debido a la ingestión por el donante)	Riesgo supuestamente bajo, en teoría mayor para productos que incluyen proteínas séricas en lugar de hemoderivados lavados

La FALCPA de 2004 no regula el uso de etiquetado informativo, incluidas las indicaciones que describen la posible presencia de ingredientes no intencionados en los productos alimentarios; estas declaraciones se realizan de forma voluntaria en EE.UU. y los métodos están evolucionando a nivel internacional⁸⁰. Aunque se utilizan muchos términos (p. ej., «puede contener», «elaborado en un equipo compartido con») para describir un posible contacto cruzado, no expresan el riesgo. Por tanto, el consejo general es evitar productos con estas indicaciones. Sin embargo, puede haber umbrales menores que supondrían un riesgo casi nulo, y es posible mejorar el etiquetado basándose en estudios de umbrales y en las pruebas adecuadas de los productos finales. Los consumidores deberían saber que las proteínas alimentarias pueden ser un componente de productos no alimentarios ([tabla 12-12](#)).

Contacto cruzado

El contacto cruzado (contaminación cruzada) de un alimento por lo demás seguro con un alérgeno es un problema a la hora de preparar alimentos en instalaciones comerciales, en restaurantes y en establecimientos alimentarios, así como en el hogar. Entre los ejemplos de contacto cruzado, pueden citarse un cuchillo usado para extender mantequilla de cacahuete que luego contamina la mermelada, uso compartido de parrillas, cacerolas, procesadores de alimentos y de otros equipos usados sin una limpieza exhaustiva entre la preparación de distintos alimentos, utilizar un mismo dispensador de helado de un sabor al siguiente, utilizar una freidora tanto para gambas como para patatas y preparar alimentos en un espacio de trabajo que no se limpia entre las preparaciones. Se debe educar a los pacientes y cuidadores sobre estos problemas y abordarlos cuando se obtengan o preparen comidas.

Modo de exposición

Los tres modos principales de exposición son el contacto cutáneo, la inhalación y la ingestión. El principal problema a la hora de evitar un alérgeno se relaciona con la *ingestión*. Aunque es improbable que las exposiciones a través del contacto cutáneo o la inhalación causen anafilaxia, pueden producirse exantemas cutáneos y síntomas respiratorios⁸¹. En los niños pequeños, existe la preocupación de que el contacto cutáneo pueda dar lugar a la ingestión (p. ej., al chuparse los dedos). Los olores de alimentos pueden estar causados por compuestos orgánicos volátiles que carecen de proteínas apreciables y suponen un riesgo alérgico mínimo (p. ej., el olor de mantequilla de cacahuete no desencadena anafilaxia) o puede incluir proteínas cuando el alimento se aerosoliza (p. ej., durante el cocinado, formas en polvo). En este último caso (p. ej., cerca de leche hirviendo, pescado friéndose o leche en polvo), pueden producirse síntomas respiratorios o cutáneos⁸². Las reacciones sin ingestión se producen también en entornos laborales (p. ej., manipuladores de alimentos,

v. cap. 14). El asma del panadero se debe a la sensibilidad a la harina de trigo transportada por el aire. Las personas con asma del panadero suelen poder tolerar la ingestión de trigo. Las personas con alergia ocupacional causada por alimentos pueden requerir el uso de guantes y mascarilla o encontrar un empleo alternativo. Aparte de las exposiciones laborales, las personas con alergias alimentarias pueden tener que evitar las situaciones en las que el alérgeno alimentario se aerosoliza cerca. Los niños pequeños pueden requerir supervisión alrededor de los alérgenos alimentarios para evitar el contacto mano-boca. Los procedimientos de limpieza estándar (jabón y agua y limpieza con fricción) deberían bastar para eliminar los alérgenos de las superficies. Las espumas y geles antibacterianos no eliminan los alérgenos de las manos. Las reacciones alérgicas leves debidas a los besos son frecuentes, porque el alérgeno puede transferirse en la saliva o proteínas residuales en los labios. Es improbable que el contacto cutáneo con la saliva provoque una reacción grave, pero los besos íntimos conllevan un riesgo similar a la ingestión, y es posible que la pareja deba evitar el alérgeno⁸³.

Restaurantes, establecimientos alimentarios, viajes

Los restaurantes y otros establecimientos alimentarios, como panaderías o heladerías, plantean riesgos para los individuos alérgicos a alimentos¹. Los consumidores deberían identificarse a sí mismos como alérgicos, para que las instrucciones sobre la evitación no se malinterpreten como preferencias de gusto. Es crucial tener una comunicación clara, porque quienes preparan los alimentos pueden tener conocimientos limitados sobre las necesidades de un consumidor alérgico. Puede ser prudente que los consumidores revisen problemas como el contacto cruzado y los ingredientes ocultos con el personal. Todas las personas que manipulan alimentos deberían participar en charlas sobre la preparación de la comida. Esto podría evitar errores, como la adición de mantequilla a un alimento que parezca seco. Los consumidores pueden presentar información por escrito para describir las alergias («tarjetas para el chef») y los establecimientos alimentarios pueden seguir directrices; ambos están disponibles a partir de varias fuentes, como Food Allergy Research & Education (www.foodallergy.org). Los bufés o los restaurantes especializados o étnicos (p. ej., marisco, asiáticos) pueden plantear riesgos elevados y deberían evitarse dependiendo de las alergias específicas del consumidor. Los viajeros con alergias alimentarias tienen que tener en cuenta consideraciones adicionales aparte del hecho de obtener comidas seguras en los restaurantes. Se han descrito reacciones alérgicas al cacahuete y los frutos secos en aviones de pasajeros comerciales, pero los estudios se basan en gran medida en la autnotificación^{84,85}. De forma global, parece improbable que la exposición al aire de la cabina desencadene reacciones graves para la mayoría de las personas con alergias alimentarias. Los viajeros con alergias alimentarias deberían evitar alimentos potencialmente inseguros de los aviones de pasajeros comerciales y llevar alternativas seguras. Los adultos que viajen con niños pequeños que tengan alergias alimentarias podrían inspeccionar las ranuras existentes alrededor de sus asientos y limpiar las superficies para evitar que los niños pequeños ingieran alérgenos residuales. Algunas aerolíneas pueden proporcionar plazas adicionales cuando se solicita por anticipado (p. ej., vuelos donde no se sirven cacahuets)⁸⁶. Los destinos vacacionales, incluidos los resorts con todo incluido, los cruceros y los viajes internacionales son circunstancias en las que se requiere una planificación por adelantado, porque las comidas son preparadas por terceros.

Las alternativas potencialmente menos arriesgadas son los alojamientos con cocina, de modo que sea el propio paciente quien pueda preparar algunas comidas.

Evitación en colegios y campamentos

Las estrategias orientadas al colegio deben ser prácticas y han de centrarse en las medidas para evitar la ingestión del alérgeno y en reconocer y tratar precozmente la anafilaxia⁸⁷. La evitación del alérgeno puede variar dependiendo de la edad del niño. Los más pequeños necesitan más supervisión, limpieza y contención del alérgeno. Es probable que las conductas de riesgo entre los adolescentes con alergia alimentaria, como comer alimentos poco seguros y diferir el tratamiento de una reacción, contribuyan a la observación de que este grupo de edad tiene un mayor riesgo de reacciones alérgicas mortales.

Por tanto, se ha sugerido la educación de los compañeros y del paciente para mejorar la seguridad de los adolescentes. Los médicos pueden alentar a los progenitores para que se reúnan con miembros clave del personal escolar que tengan la responsabilidad de cuidar de sus hijos y para que trabajen de forma cooperativa con las escuelas con el fin de asegurar el bienestar de su hijo. Los miembros clave del personal pueden ser la enfermera escolar, el director y los responsables de los servicios de

transporte y de alimentación, así como los profesores. Las estrategias de evitación y el tratamiento urgente también se deben comunicar al personal que tal vez no tenga responsabilidades directas con el estudiante, como entrenadores, profesores extraescolares (arte, música), profesores sustitutos y personal cuidador durante excursiones. Estas personas también deberían estar familiarizadas con los planes de urgencia y recibir formación sobre el uso de autoinyectores de adrenalina y tendrían que identificar los indicadores para activar el sistema de respuesta médica urgente.

Puede ser útil aconsejar a los progenitores sobre el grado y el modo de exposición que podría ser peligroso para un niño en concreto, como la ingestión frente a la inhalación o el contacto con residuos alimentarios, de modo que los progenitores presten la vigilancia adecuada sin estar innecesariamente hipervigilantes o ansiosos sobre las estrategias de evitación. Se debe procurar no recluir ni separar físicamente al niño con alergias alimentarias. Por ejemplo, una tabla de información sobre alérgenos debería incluir a los amigos del niño que tomen comidas seguras. Los expertos no han defendido las «prohibiciones» generales sobre alimentos, en particular porque la mantquilla de cacahuete, la leche, el huevo y otros alérgenos frecuentes pueden ser una fuente clave de proteína en la dieta de otro niño. En casos específicos, las escuelas o clases individuales podrían recurrir a estas opciones. Por ejemplo, podría requerirse la eliminación de los alimentos muy alergénicos de la proximidad de los niños muy pequeños o de los niños con discapacidades del desarrollo significativas cuando sea probable la transferencia del alérgeno entre niños. Los colegios pueden prohibir que los niños lleven alimentos de casa para compartirlos con los compañeros en las celebraciones y pueden ofrecer alternativas aceptables. En la [tabla 12-13](#) se presentan sugerencias para reducir la ingestión accidental de los alérgenos. El manejo de la alergia alimentaria es similar en los colegios y los campamentos. Sin embargo, las personas encargadas de la supervisión en los campamentos pueden ser jóvenes e inexpertas, por lo que se necesitan medidas de seguridad adicionales, como una mayor supervisión durante las comidas o la presencia de supervisores experimentados cuando se esté lejos de los servicios de primeros auxilios y de enfermería.

Problemas nutricionales

Las dietas de evitación del alérgeno pueden causar un retraso del crecimiento y deficiencias en macronutrientes y micronutrientes específicos. Estos problemas, además del impacto sobre el estilo de vida diario de las siguientes dietas de evitación, subrayan la importancia de tener un diagnóstico preciso para permitir la dieta más variada posible^{88,89}. Además, la aversión a los alimentos y la ansiedad pueden causar una ingesta insuficiente de nutrientes. Los trastornos relacionados con la alergia, como la esofagitis eosinofílica, pueden asociarse con escaso apetito y saciedad precoz, y los niños con dermatitis atópica relacionada con la alergia alimentaria no tratada pueden presentar malabsorción y un aumento de las necesidades energéticas debido a la lesión cutánea. Por tanto, para abordar los problemas nutricionales puede ser necesario un enfoque multifacético que incluya una consulta con un dietista diplomado. Se recomienda el asesoramiento nutricional y la monitorización frecuente del crecimiento en los niños con alergias alimentarias¹.

TABLA 12-13 Medidas preventivas para reducir el riesgo de ingestión alérgica en entornos escolares

Entorno	Medidas
Escolar	Instituir normas para evitar compartir o intercambiar comida Educar a los profesores, incluidos los sustitutos, entrenadores, profesores de programas especiales y personal de la cafetería Considerar la implantación de mesas de cafetería o escuelas con seguridad alérgica, dependiendo de las edades y necesidades de los estudiantes (supervisión, exclusión alérgica selectiva) Aplicar normas estrictas contra el acoso escolar
Clases seleccionadas	No permitir la presencia de alimentos en clases de actividades manuales No dar comida como premio Tener disponibles tentempiés seguros no perecederos como sustituto, si es preciso Considerar «prohibiciones» dependiendo del alimento (cacahuete) y de la edad Fomentar el lavado de las manos
Autobús escolar	No permitir comer ni compartir comida a bordo Tener un dispositivo de comunicación para las llamadas urgentes Permitir que los niños pequeños se sienten delante

Entre los déficits nutricionales causados por dietas con restricción alérgica se incluyen una escasa ingesta calórica (proteínas, carbohidratos, grasas) y una deficiencia de vitaminas, minerales y oligoelementos. Muchas fuentes de proteínas, como la leche, el huevo, la soja, el pescado, el marisco, el cacahuete y los frutos secos, también son alérgenos frecuentes. El *rango aceptable de distribución de macronutrientes* (RADM) para las proteínas es del 5-20% para los niños de 1-3 años, del 10-30% para los de 4-18 años y del 10-35% para los adultos. Las proteínas de calidad que incluyen aminoácidos esenciales suelen obtenerse de la carne. Las personas vegetarianas o alérgicas a la carne pueden requerir alimentos complementarios (p. ej., arroz, alubias). La RADM para la grasa es del 25-35% de la ingesta energética total en los niños mayores y adultos (30-40% para los niños de 1-3 años). Los ácidos grasos esenciales (linoleico y linolénico) están presentes en el pescado. Sin embargo, los ácidos grasos esenciales también se encuentran en aceites vegetales como los de colza, maíz, soja y oliva. La dieta debería contener una combinación de grasas saturadas, que suelen obtenerse de un origen animal, pero también de grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas, que son componentes de los aceites vegetales. La RADM para los carbohidratos es del 45-65% de la ingesta calórica total. Los carbohidratos, en particular los cereales, aportan fibra dietética, hierro, tiamina, niacina, riboflavina y ácido fólico. Entre los micronutrientes, se incluyen las vitaminas, minerales y oligoelementos^{88,89}. En EE.UU., el Departamento de Agricultura proporciona documentos sobre las recomendaciones dietéticas en las páginas de internet www.usda.gov o www.choosemyplate.gov. En la [tabla 12-14](#) se describen los problemas nutricionales y las posibles soluciones para las dietas desprovistas de algunos de los alérgenos principales.

TRATAMIENTO URGENTE

El tratamiento urgente de la anafilaxia inducida por alimentos es similar al de la anafilaxia de cualquier causa (v. cap. 13). Cualquier alimento puede desencadenar anafilaxia, pero los cacahuetes, frutos secos, leche, pescado y marisco parecen ser responsables de la mayoría de los episodios mortales^{62,64}. El diagnóstico precoz de la anafilaxia y el tratamiento con epinefrina son cruciales para un resultado satisfactorio. En un estudio de 45 episodios de anafilaxia en niños, los que recibieron precozmente epinefrina tuvieron menos probabilidades de requerir ingreso hospitalario (14% frente al 47%, respectivamente; $p < 0,05$)⁹⁰. En el [cuadro 12-4](#) se recogen los factores de riesgo de anafilaxia mortal inducida por alimentos y las enfermedades concurrentes que incrementan el riesgo. El tratamiento de las reacciones graves causadas por SEIPA

TABLA 12-14 Problemas nutricionales y sustituciones con dietas exentas de alérgenos seleccionados*

Alérgeno	Nutrientes clave	Sustituciones
Leche	Proteína, lípidos, calcio, vitamina A, vitamina D, vitamina B ₁₂	Carnes, pescado o aves (proteína, lípidos, vitamina B ₁₂); bebidas de soja suplementadas (calcio, proteína, vitaminas D y B ₁₂), legumbres (proteína, aguacate (lípidos), leches enriquecidas de arroz, almendra, avena o zumos suplementados (calcio, vitaminas D, A y B ₁₂), verduras de hoja verde oscuro (vitamina A) [†]
Soja	Proteína, tiamina, folato, magnesio, fósforo, zinc, riboflavina, hierro	Carne (proteína, tiamina, fósforo, hierro); otras legumbres (proteína, tiamina, folato, hierro); pescado (proteína, fósforo, hierro); verduras de hoja verde oscuro (riboflavina, folato); cereales integrales (tiamina, riboflavina, folato, magnesio, hierro); «leches» suplementadas alternativas (v. más arriba)
Trigo	Carbohidratos, fibra, niacina, riboflavina, hierro, folato	Harinas enriquecidas, incluido arroz, avena, maíz y patata (carbohidratos, niacina, tiamina, riboflavina, hierro, folato); frutas y verduras (fibra, carbohidratos); carne (niacina, hierro, tiamina); verduras de hoja verde (riboflavina, folato)
Huevo	Proteína, vitamina B ₁₂ , selenio, biotina	Carne/pescado (proteína, vitamina B ₁₂ , selenio), soja (proteína, biotina)

*La [tabla 12-14](#) no puede usarse de forma aislada para elaborar planes nutricionales adecuados.

[†]Los adultos pueden obtener calcio y vitamina D de fuentes no lácteas (zumos suplementados, «leches» alternativas y suplementos). Sin embargo, los lactantes y niños requieren una fuente sustitutiva de lípidos y proteína, y los zumos suplementados o la leche de arroz son, por lo demás, insuficientes; las fórmulas nutricionales suplementadas completas (soja, hidrolizados de caseína, basadas en aminoácidos, etc.) pueden bastar, pero en los niños que evitan la leche/soja puede ser beneficiosa una evaluación dietética más completa. Una dieta carente de huevo, cacahuete, pescado o marisco puede sustituirse con facilidad con otras fuentes de proteínas.

Cuadro 12-4 **Riesgos de anafilaxia mortal por alimentos y enfermedades concurrentes****RIESGOS ASOCIADOS CON ANAFILAXIA MORTAL POR ALIMENTOS**

- Retraso del tratamiento con epinefrina
- Alergia al cacahuete, frutos secos, pescado o marisco
- Adolescentes o adultos jóvenes
- Asma
- Enfermedad cardiovascular en pacientes de mediana edad o mayores
- Ausencia de síntomas cutáneos

ENFERMEDADES CONCURRENTES ASOCIADAS CON UN RIESGO MAYOR DE ANAFILAXIA A ALIMENTOS O QUE PUEDEN AFECTAR A LA SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO

- Asma
- Mastocitosis
- Enfermedad pulmonar crónica
- Fármacos
- Antagonistas β -adrenérgicos
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)
- Bloqueantes α -adrenérgicos

es diferente y consiste en hidratación intravenosa y corticoides, aunque no se ha demostrado la eficacia de estos últimos.

Identificación de las reacciones

Los pacientes diagnosticados de alergias alimentarias potencialmente graves y sus cuidadores deben recibir educación sobre la identificación de las reacciones. Los signos, síntomas y evolución temporal deberían revisarse, así como el momento y el modo de inyectar epinefrina y de avisar a los servicios de urgencias. La anafilaxia causada por alergia alimentaria puede producirse sin urticaria ni síntomas cutáneos hasta en el 20% de los pacientes, lo que puede explicar la demora del tratamiento responsable de un mal resultado⁶³. Además, se han descrito reacciones bifásicas, con recidiva de los síntomas varias horas después de la resolución de las reacciones iniciales, en el 1-20% de los pacientes¹. Debido a la posibilidad de una reacción bifásica, las víctimas de anafilaxia inducida por alimentos deberían permanecer bajo observación médica durante 4-6 horas o más después de la anafilaxia para garantizar que los síntomas hayan desaparecido.

Tratamiento con epinefrina y antihistamínicos

Aunque los antihistamínicos están indicados para tratar síntomas como la urticaria o el prurito oral, la dependencia de los antihistamínicos es una razón frecuente para diferir el tratamiento de la anafilaxia con epinefrina, que puede aumentar el riesgo de una reacción de gravedad progresiva. Se debería asesorar a los pacientes y cuidadores sobre el uso apropiado de la epinefrina autoinyectable y no depender de los antihistamínicos o broncodilatadores para el tratamiento de la anafilaxia. Pueden ser necesarias dosis repetidas de epinefrina en el 10-20% de los episodios de anafilaxia inducida por alimentos⁹¹. Se debería procurar un traslado rápido a un centro capaz de tratar la anafilaxia. Los pacientes y las familias deberían saber que, aunque las reacciones posteriores no siempre son más graves que las iniciales, pueden serlo. Por ejemplo, las reacciones leves iniciales al cacahuete pueden seguirse de reacciones más graves en exposiciones posteriores. De forma similar, la concentración de IgE específica no predice la gravedad de una reacción. Los autoinyectores de epinefrina podrían prescribirse a todas las personas diagnosticadas con alergia alimentaria, pero *deberían* prescribirse obligatoriamente a los pacientes con antecedentes de anafilaxia, a los que tienen alergia alimentaria y asma y a quienes presentan una alergia alimentaria conocida a alérgenos potentes, como el cacahuete, los frutos secos, el pescado y el marisco. En una encuesta sobre si las personas con síndrome relacionado con polen-alimentos requieren un autoinyector de epinefrina, el 67% de 122 alergólogos lo prescribieron de forma individualizada dependiendo de los síntomas⁹².

Planes de urgencia y consideraciones especiales para el colegio

Los pacientes con alergias alimentarias potencialmente graves deberían recibir un plan de urgencia por escrito que especifique cuándo inyectar la epinefrina y que dé instrucciones sobre la forma de autoinyectarse. (Las prescripciones de epinefrina, planes para monitorizar las fechas de caducidad de los autoinyectores, medidas de evitación e instrucciones de seguimiento se detallan en el cap. 13.) La posología del autoinyector es limitada, porque solo se dispone de dos dosis en EE.UU. (en Europa

se dispone de un autoinyector de 0,5 mg para quienes pesen más de 45 kg), pero se suele recomendar la dosis de 0,15 mg para los niños que pesen 10-25 kg y la de 0,3 mg para los que pesen más de 25 kg.

Hay una serie de consideraciones especiales para tratar a los niños en colegios o campamentos. La familia debe notificar al colegio sobre la alergia alimentaria potencialmente mortal del niño y proporcionar un plan de tratamiento por escrito, donde conste el nombre del niño, información identificativa (fotografía si es posible), información sobre las alergias alimentarias, síntomas y tratamientos, instrucciones para activar los servicios de urgencia, así como información de contacto con el médico y la familia. En algunas circunstancias, se puede permitir que el niño lleve autoinyectores y que se autoinyecte, pero un supervisor adulto debería tener la responsabilidad primaria de identificar y tratar la anafilaxia. En el entorno escolar, lo ideal es que dicho supervisor sea un profesional sanitario, pero puede que se requiera delegar esta tarea. Los autoinyectores de epinefrina deberían estar rápidamente disponibles si se produce un cuadro de anafilaxia. Se debería recomendar a los niños que lleven una cadena o pulsera de alerta médica. Debido a que el 25% de los episodios de anafilaxia en los colegios se producen sin un diagnóstico previo, se debería plantear una prescripción de epinefrina sin asignación para su uso general, compatible con las regulaciones locales y las leyes estatales. El personal sin formación puede tener dudas de cuándo se debe inyectar la epinefrina. Se debería subrayar la seguridad del fármaco, de modo que se administren las inyecciones si se sospecha una anafilaxia. Puede ser aconsejable inyectar la epinefrina en el momento de los primeros síntomas si se ha ingerido un alérgeno que causó previamente anafilaxia, o antes de los síntomas si se ha ingerido un alérgeno que previamente causó una anafilaxia grave con colapso cardiovascular.

Prevención de la alergia alimentaria

Debido a los beneficios conocidos de la lactancia materna, se recomienda de forma global como nutrición preferida para lactantes en los primeros 4-6 meses de vida si no hay otras contraindicaciones. En 2012, la Academia Americana de Pediatría (AAP) y la Academia Europea de Asma e Inmunología Clínica (EAACI) recomendaron la lactancia materna exclusiva durante alrededor de 6 meses, seguida por la introducción gradual de alimentos complementarios entre los 4-6 meses de vida, y la continuación de la lactancia materna hasta el año de edad o más, según el deseo de la madre y del lactante (AAP Policy Statement, en <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2012/02/22/peds.2011-3552.full.pdf+html>). Las directrices actuales de la OMS sobre lactancia materna se implementaron en 2001 y se confirmaron por última vez en 2010. Recomiendan la lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses de vida (Resolución de la Asamblea de la OMS 2001 y 2010; consultada en internet el 7 de enero de 2015 en http://www.who.int/nutrition/topics/wha_nutrition_iycn/en/).

Los lactantes de riesgo se definen como aquellos que tienen al menos un familiar de primer grado (progenitor o hermano) con enfermedad atópica. En los niños de riesgo, pero que no pueden alimentarse con lactancia materna exclusiva durante los primeros 4-6 meses de vida, se ha demostrado que las fórmulas «hipoalergénicas» (p. ej., basadas en aminoácidos de caseína o de suero parcial o extensamente hidrolizado) son beneficiosas respecto a las fórmulas convencionales basadas en leche de vaca.

Las recomendaciones actuales de los comités de expertos tanto estadounidenses como europeos consisten en esperar hasta los 4-6 meses de vida para la introducción de alimentos sólidos en la dieta del lactante, con una introducción gradual de todos los grupos de alimentos posteriormente^{93,94}. Esto refleja una modificación de las directrices previas que recomendaban diferir ciertos alimentos alergénicos en lactantes de alto riesgo: la LV hasta el año de edad, el huevo hasta los 2 años y el cacahuete, frutos secos, pescado y marisco hasta los 3 años. Este cambio se ha aplicado después de las publicaciones iniciales donde se sugería que la introducción diferida de alérgenos era perjudicial (tabla 12-15).

Ensayos que utilizan la inducción de la tolerancia oral para prevenir las alergias alimentarias

Algunas teorías sugieren que la introducción precoz de alimentos como el cacahuete o el huevo produce tolerancia y protege frente al desarrollo de alergia alimentaria⁹⁵. Estas teorías se están evaluando en dos ensayos aleatorizados controlados que se resumen en el cuadro 12-5. El estudio LEAP se describe en más detalle a continuación.

En el reciente ensayo aleatorizado sobre la introducción precoz del cacahuete en la dieta (estudio LEAP; v. cuadro 12-5), se distribuyó de forma aleatoria a 640 lactantes de entre 4 y 11 meses de

TABLA 12-15 Cambios en los conceptos sobre prevención de la alergia mediante la dieta

Concepto/recomendación previa (para las personas con riesgo de atopia)	Conceptos/recomendaciones recientes
Evitar el cacahuete durante el embarazo	No hay pruebas de su eficacia
Evitar los alérgenos alimentarios durante la lactancia	Posible reducción de la dermatitis atópica; no hay evidencia respecto a la alergia alimentaria
Lactancia materna exclusivamente durante 3-4 meses	Puede proteger de la atopia, pero la evidencia es modesta; ausencia de evidencia para la prevención de la alergia alimentaria
Fórmulas hipoalérgicas alternativas	Puede proteger de la atopia, pero la evidencia es modesta; ausencia de evidencia para la prevención de la alergia alimentaria
Diferir los alimentos complementarios hasta los 4-6 meses	Falta de evidencia para la prevención de la enfermedad atópica
Evitar los alérgenos: leche hasta el año de edad, huevo hasta los 2 años, y cacahuete, frutos secos y pescado hasta los 3 años	La introducción precoz de alimentos alérgicos a los 4-6 meses puede proteger contra el desarrollo de alergia alimentaria, pero no existe una evidencia firme

Cuadro 12-5 Estudios de prevención de la alergia

ESTUDIO LEAP (LEARNING EARLY ABOUT PEANUT ALLERGY: www.leapstudy.co.uk)

- En total, se incluyeron 640 niños de alto riesgo de 4-11 meses de edad.
- Cada niño fue asignado de forma aleatoria a un grupo de evitación (evitación completa de alimentos con cacahuete) o a un grupo de consumo (consumo de un tentempié de cacahuete tres veces a la semana; 6 g de proteína de cacahuete/semana).
- Entre los 530 niños de la población de intención de tratar que tuvieron inicialmente resultados negativos en la prueba de punción cutánea, la prevalencia de alergia al cacahuete a los 60 meses de edad fue del 13,7% en el grupo de evitación y del 1,9% en el de consumo ($p < 0,001$).
- Entre los 98 participantes de la población de intención de tratar que inicialmente tenían unos resultados positivos en las pruebas, la prevalencia de alergia al cacahuete fue del 35,3% en el grupo de evitación y del 10,6% en el de consumo ($p = 0,004$).

ESTUDIO EAT (ENQUIRING ABOUT TOLERANCE: www.eatstudy.co.uk)

- Los lactantes ($n = 1.302$) se distribuyeron de forma aleatoria entre dos grupos.
- En un grupo ($n = 651$), se introdujeron seis alimentos alérgicos a partir de los 3 meses de edad, mientras el lactante continuaba la lactancia materna (grupo de introducción precoz).
- El otro grupo ($n = 651$) siguió el consejo actual de destete del gobierno británico: lactancia materna exclusiva durante 6 meses (grupo de destete estándar).
- Los niños se monitorizarán hasta los 3 años de edad para ver si la dieta precoz tiene un efecto a la hora de reducir la prevalencia de alergia alimentaria, determinada mediante provocaciones alimentarias controladas con placebo y de tipo doble ciego.

edad que tenían eczema grave, alergia al huevo o ambos para consumir o evitar el cacahuete hasta los 60 meses de edad⁹⁶. El eczema grave y la alergia al huevo se han identificado previamente como factores de riesgo de desarrollar alergia al cacahuete. El criterio de valoración principal era la proporción de participantes con alergia al cacahuete a los 60 meses de edad. Entre los 530 niños de la población por intención de tratar que tuvieron inicialmente resultados negativos en la prueba de punción cutánea, la prevalencia de alergia al cacahuete a los 60 meses de edad fue del 13,7% en el grupo de evitación, y del 1,9% en el de consumo ($p < 0,001$). Entre los 98 participantes de la población por intención de tratar que inicialmente tenían resultados levemente positivos en las pruebas cutáneas (diámetro de habón de 1-4 mm), la prevalencia de alergia al cacahuete fue del 35,3% en el grupo de evitación y del 10,6% en el de consumo ($p = 0,004$). No había diferencia significativa en cuanto a la incidencia de acontecimientos adversos graves en los niños que ingirieron cacahuete y los que lo evitaron. Se produjeron aumentos de la concentración de anticuerpo IgG4 específico de cacahuete predominantemente en el grupo de consumo; un mayor porcentaje de participantes en el grupo de evitación presentaba una concentración elevada de anticuerpos IgE específicos frente a cacahuete. Un habón más grande en la prueba de punción cutánea y un menor cociente IgG4/IgE específica frente a cacahuete se asociaron con la alergia al cacahuete. La introducción precoz del cacahuete disminuyó significativamente la frecuencia de aparición de alergia al cacahuete en los niños de alto riesgo para esta alergia y moduló las respuestas inmunitarias al cacahuete. La reducción significativa del riesgo observada en este estudio proporciona evidencia de los beneficios de la introducción precoz del cacahuete en la dieta en los lactantes con eczema grave y alergia al

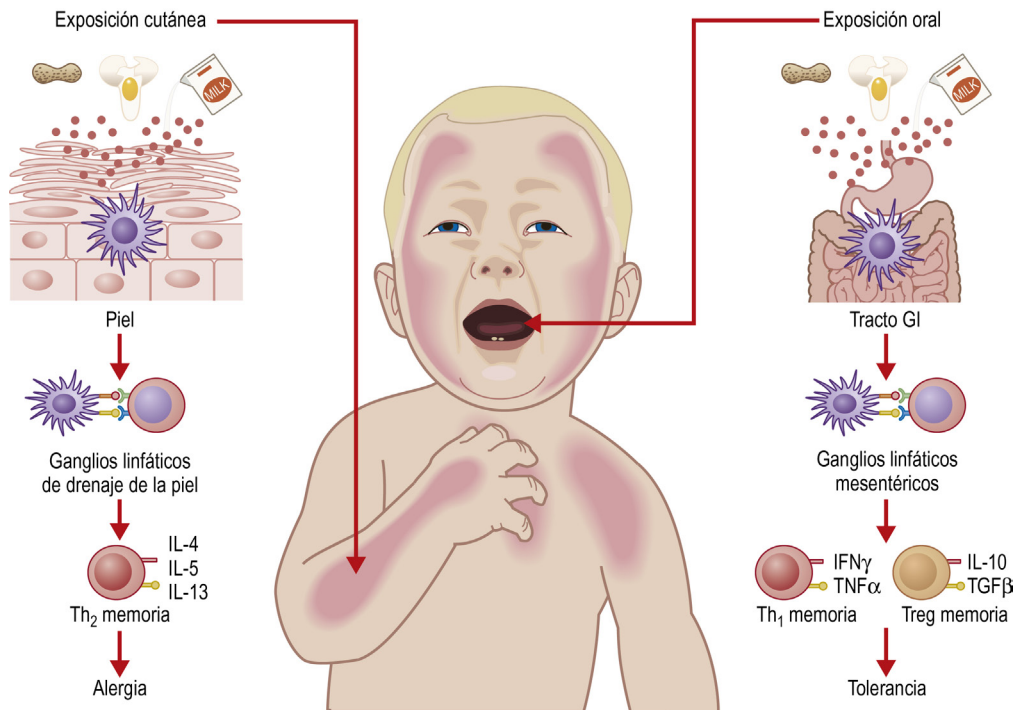


Figura 12-3 Hipótesis de exposición dual a alérgenos para la patogenicidad de la alergia alimentaria. La tolerancia se produce por la exposición oral al alérgeno y la sensibilización alérgica se debe a la exposición cutánea. GI, gastrointestinal; IFN- γ , interferón- γ ; TGF- β , factor de crecimiento transformante- β ; Th₂, linfocito T cooperador tipo 2, TNF- α , factor de necrosis tumoral alfa; Treg, linfocito T regulador. (Modificada de Lack G. *Epidemiologic risks of food allergy. J Allergy Clin Immunol* 2008; 121:1331-1336.)

huevo. La introducción precoz del cacahuete aprovecha las vías de tolerancia oral activadas por la ingestión que precede a la posible sensibilización al cacahuete a través de la barrera cutánea alterada (fig. 12-3). Este interesante estudio abre el camino a una intervención precoz eficaz para la población de riesgo. En este momento, la aplicación práctica óptima de los hallazgos del artículo aún está por determinar. No está claro cómo trasladar los hallazgos del estudio a las poblaciones de lactantes con formas más leves de eczema o sin eczema y a los que viven en países donde el consumo de cacahuete suele ser menos frecuente que en Reino Unido, Estados Unidos, Canadá y Australia. El estudio recomendaba la ingestión frecuente de productos derivados del cacahuete, ya sea en forma de tentempiés como de mantequilla de cacahuete, tres veces por semana durante 5 años. Puede que esto no resulte práctico para muchas familias en general; el mínimo absoluto de consumo de cacahuete suficiente para mantener la tolerancia aún no se ha determinado.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS FUTURAS

El aparente aumento de la prevalencia de alergias alimentarias, la falta de estrategias de prevención eficaces y un tratamiento inadecuado basado en la evitación alérgica y en la inyección de epinefrina para la anafilaxia han aumentado de forma considerable la urgencia de desarrollar tratamientos eficaces. No hay tratamientos que hayan demostrado acelerar el desarrollo de tolerancia oral o que proporcionen una protección eficaz frente a exposiciones accidentales. Sin embargo, se están desarrollando y estudiando nuevas estrategias específicas y no específicas de alérgeno para el tratamiento de la alergia alimentaria⁹⁷. Tanto las terapias específicas de alérgeno como las estrategias inmunomoduladoras más generalizadas se están investigando en modelos animales y humanos de alergia alimentaria (tabla 12-16).

Debido a la importancia de delinear las respuestas a las intervenciones terapéuticas, los términos *desensibilización* y *tolerancia* suelen utilizarse para definir mejor el estado clínico e inmunológico durante el tratamiento (cuadro 12-6). El objetivo global de una inmunoterapia eficaz es la inducción de tolerancia a largo plazo mediante una inmunomodulación activa para potenciar el desarrollo de linfocitos T reguladores y una desviación inmunológica que se aleje de la respuesta Th₂ clásica observada con muchos de los tratamientos novedosos (fig. 12-4).

TABLA 12-16 Terapias emergentes para la alergia alimentaria*

Terapia	Uso	Fase de estudio	Alérgeno estudiado
Terapia no específica de alérgeno			
Terapia anti-IgE	Tratamiento	Fase I-II en el ser humano	Cacahuete, leche
Medicina tradicional china	Tratamiento	Fase I-II en el ser humano	Cacahuete, frutos secos, pescado, marisco, sésamo
Probióticos	Prevención	Estudio longitudinal	No específico
Prebióticos	Prevención	Estudio longitudinal	No específico
Terapia con huevos de <i>Trichuris suis</i>	Tratamiento	Preclínica	Cacahuete
<i>Lactococcus lactis</i> que expresa IL-10 o IL-12	Tratamiento	Preclínica	Leche
Receptor tipo Toll 9	Tratamiento	Preclínica	Cacahuete
Terapia específica de alérgeno			
IT subcutánea	Tratamiento	Fase I en el ser humano (abortado debido a la seguridad)	Cacahuete
IT oral	Tratamiento	Fase I-III en el ser humano	Cacahuete, leche, huevo, pescado, frutas
Antígeno calentado	Tratamiento	Fase I-II en el ser humano	Huevo, leche
IT sublingual	Tratamiento	Fase I-II en el ser humano	Cacahuete, leche, avellana, kiwi, melocotón
IT epicutánea	Tratamiento	Fase I-II en el ser humano	Cacahuete, leche
IT mediante proteína recombinante con adyuvantes	Tratamiento	Fase I en el ser humano	Cacahuete
IT con proteína recombinante	Tratamiento	Preclínica	Cacahuete
IT con ADN plasmídico	Tratamiento	Preclínica	Cacahuete
IT con péptido	Tratamiento	Preclínica	Cacahuete, huevo
IT con ISS-ODN	Tratamiento	Preclínica	Cacahuete
Proteínas de fusión Fc-FC humanas	Tratamiento	Preclínica	Cacahuete
Alérgenos modificados por ingeniería genética	Tratamiento	Preclínica	Huevo, cacahuete, leche, pescado, frutas
Seroalbúmina bovina conjugada con manósido	Tratamiento	Preclínica	Seroalbúmina bovina
Leucocitos fijados a antígeno	Tratamiento	Preclínica	Cacahuete

IL, interleucina; ISS-ODN, oligodesoxinucleótidos con secuencia inmunoestimuladora; IT, inmunoterapia.

*Puede consultarse información detallada sobre ensayos clínicos en clinicaltrials.gov.

Cuadro 12-6 Resultados clínicos de la inmunoterapia alimentaria

DESENSIBILIZACIÓN

- Cambio en la dosis umbral del alérgeno ingerido necesaria para inducir síntomas alérgicos después de la exposición alimentaria que se produce durante el tratamiento.
- Se trata de un estado reversible que suele inducirse por la exposición alérgica, en el que las células efectoras se vuelven menos reactivas o arreactivas por la administración del alérgeno.

TOLERANCIA

- Efectos duraderos del tratamiento, debidos presumiblemente a los efectos sobre la respuesta de los linfocitos T que persisten después de haber interrumpido el tratamiento.
- Los efectos inmunomoduladores de la desensibilización pueden observarse precozmente durante la inmunoterapia; sin embargo, la evidencia sugiere que el intervalo de tiempo para alcanzar la tolerancia varía con el tipo y la cantidad del alérgeno específico, la duración del tratamiento y el paciente concreto.

Inmunoterapia oral

La inmunoterapia oral (ITO) se ha estudiado durante varios años en ensayos clínicos; de los tratamientos novedosos para la alergia alimentaria⁹⁸, es el que tiene una base de evidencia más amplia para respaldar su eficacia. Aunque aún está en fase de investigación, la ITO se asocia con una respuesta sólida al tratamiento, pero con limitaciones relacionadas con su perfil de efectos

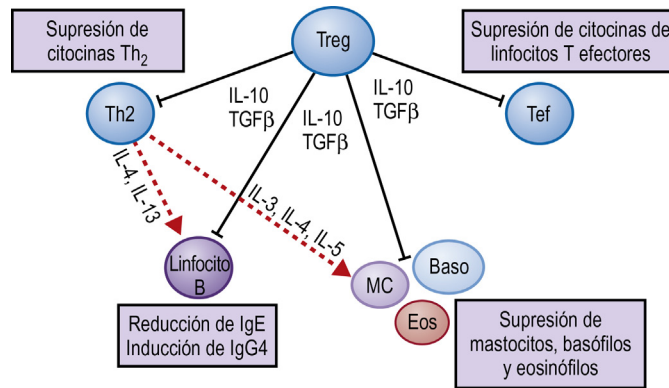


Figura 12-4 Los tratamientos de la alergia alimentaria modulan la respuesta alérgica mediante la activación de los linfocitos T reguladores y la supresión de varios tipos de células efectoras. Baso, basófilo; Eos, eosinófilo; IL, interleucina; MC, mastocito; Tef, linfocito T efector; TGF-β, factor de crecimiento transformante-β; Th₂, linfocito T cooperador tipo 2; Treg, linfocito T regulador.

TABLA 12-17 Cambios inmunológicos en la alergia alimentaria mediada por IgE en comparación con una inmunoterapia específica

Parámetros inmunitarios	Alergia alimentaria	Inmunoterapia específica
IgE sérica	↑	↓
IgG4 sérica	↔	↑
Reactividad de los mastocitos	↑	↓
Activación de los basófilos	↑	↓
Citocinas de linfocitos T cooperadores (Th ₂)	↑	↓
Activación de linfocitos T reguladores	↓	↑

secundarios. Los primeros ensayos abiertos han demostrado una respuesta beneficiosa a la ITO con diversos alérgenos, incluyendo la leche, el huevo y el pescado. Se ha observado evidencia de desensibilización clínica hasta en el 80% de los pacientes tratados.

Los conceptos de desensibilización clínica y de tolerancia se han evaluado con más detalle en estudios recientes. Los protocolos actuales de ITO suelen realizarse con una harina de alérgeno ingerida en un vehículo alimentario y constan de las tres fases siguientes:

1. Desensibilización rápida modificada, con administración de 6-8 dosis de alérgeno bajo observación en una sucesión rápida el día 1 para obtener un «estado desensibilizado» relativo.
2. Aumento de la dosis, con una dosis diaria de la proteína alimentaria en el domicilio y con aumentos programados de la dosis bajo observación cada 1-2 semanas hasta llegar a una dosis objetivo.
3. Tratamiento de mantenimiento domiciliario, con ingestión diaria de una dosis objetivo (generalmente durante años).

Estas fases suelen seguirse de una POA para evaluar la desensibilización clínica (mientras se recibe tratamiento) y la tolerancia funcional (tras un período sin recibir tratamiento, es decir, tras una restricción dietética). La desensibilización clínica se ha documentado adecuadamente en estudios abiertos para el cacahuete, la leche y el huevo, con tasas de éxito que oscilan del 75% al 100% después de 1-2 años de tratamiento. La desensibilización se ha asociado a inmunomodulación con una disminución de los marcadores de activación de los mastocitos (pruebas cutáneas) y de los basófilos, a cambios en los perfiles de IgE e IgG, a una disminución del perfil de citocinas Th₂ y a una activación de los linfocitos Treg (tabla 12-17).

La cuestión que queda por resolver es si la ITO induce *tolerancia* y no solo desensibilización. En el estudio más largo sobre ITO para el cacahuete, se trataron 50 sujetos con una dosis de mantenimiento diaria de 4 mg de proteína de cacahuete durante una media de 3 años. Al final del período de tratamiento, el 50% de los sujetos podían ingerir con seguridad una ración completa de cacahuete (5 g de proteína de cacahuete) después de 1 mes de haber interrumpido la dosis diaria⁹⁹.

Cuadro 12-7 Efectos secundarios notificados en los ensayos de inmunoterapia oral con alimentos

- *Frecuentes*: los efectos secundarios leves-moderados, predominantemente orofaríngeos y gastrointestinales (moles-tias, dolor, náuseas, diarrea, vómitos) son los más frecuentes y se tratan con facilidad.
- *Raros*: las reacciones más graves se han descrito en raras ocasiones, como formas generalizadas de urticaria/angioedema, sibilancias/disnea, edema laríngeo y vómitos reiterados.
- *Interrupción del tratamiento*: de los participantes tratados con ITO, alrededor del 20% experimentaron efectos secundarios GI limitantes de la dosis, lo que impidió continuar el tratamiento.
- *Factores de aumento*: las infecciones virales, la menstruación y el ejercicio se han asociado con una disminución del umbral de reacción para los sujetos que recibían una posología estable de ITO. Estos sujetos suelen requerir ajustes de la dosis para compensar la enfermedad.

En conjunto, los resultados de varios estudios sugieren que es posible lograr una ausencia de respuesta sostenida al menos en un porcentaje de participantes; sin embargo, se requieren más estudios para determinar la duración de la ausencia de respuesta y la persistencia de la inmunomodulación.

Los ensayos clínicos en los que se ha utilizado la ITO se han centrado sobre todo en la administración de un único alérgeno para influir sobre una alergia a un único alimento. En un modelo murino de sensibilización múltiple con alergia a frutos secos, la ITO con un único fruto seco fue eficaz para lograr la desensibilización a múltiples frutos secos¹⁰⁰. Se están realizando estudios clínicos para evaluar esta estrategia y la ITO con múltiples alérgenos.

Aunque se ha demostrado que la ITO proporciona éxitos clínicos significativos, la seguridad sigue siendo una preocupación para su aplicación a gran escala (cuadro 12-7)¹⁰¹. Se necesitan más estudios para mejorar el perfil de seguridad antes de que se pueda permitir el uso generalizado de la ITO^{1,102}.

Proteínas de la leche y del huevo calentadas a alta temperatura

Una posible alternativa o tratamiento complementario de la ITO es el uso del alérgeno crudo desnaturalizado con calor. Debido a que el cocinado a alta temperatura de las proteínas del huevo y de la leche provoca cambios conformacionales de la estructura proteica nativa y una menor unión a IgE, algunos niños con alergia a la leche o al huevo pueden tolerar los productos cocidos.

Se han realizado dos ensayos clínicos en niños alérgicos a la leche y al huevo. Los resultados sugieren que hasta el 80% de los niños alérgicos a la leche o al huevo pueden ingerir con seguridad productos lácteos calentados a alta temperatura como ingredientes de una magdalena o productos del huevo como ingredientes de un gofre^{21,23}. Se realizó una POA para confirmar la alergia y la capacidad de tolerar el producto cocido. Los niños asignados para consumir 1-3 raciones diarias de producto calentado presentaron un desarrollo acelerado de tolerancia en comparación con una cohorte alérgica emparejada por la edad. Los efectos secundarios fueron inapreciables y ningún sujeto que toleró el producto cocido requirió epinefrina durante la POA, aunque el 35% de los sujetos reactivos a la leche cocida y el 19% de los reactivos al huevo cocido sí la requirieron. El éxito clínico se asoció con una reducción de IgE específica de alérgeno y de la respuesta a la prueba de punción cutánea, así como con un aumento de IgG4 específica de alérgeno y de los Treg activados. Se observaron hallazgos similares en ratones sensibilizados a ovoalbúmina tratados con ovoalbúmina u ovomucoide calentados. El tratamiento con calor redujo la alergenicidad de los antígenos del huevo mediante una mayor digestibilidad y una menor absorción en una forma capaz de activar los basófilos.

Estos hallazgos sugieren que la ingestión de productos del huevo o lácteos calentados a alta temperatura puede ser un tratamiento seguro y eficaz^{22,24}. Aún está por determinar cuál es la dosis requerida para lograr la eficacia, el grado de calentamiento necesario, el papel de la matriz alimentaria en la respuesta observada, la capacidad de las proteínas calentadas a alta temperatura de inducir tolerancia duradera y el papel de los alérgenos calentados como complementos terapéuticos de otras formas de inmunoterapia.

Inmunoterapia sublingual

La inmunoterapia sublingual ha demostrado ser eficaz en el tratamiento frente a alérgenos inhalados y el asma. En el tratamiento de los aeroalérgenos, la ITSL tiene ventajas clínicas similares a la ITSC pero unos riesgos menores de reacciones graves y mortales¹⁰³. Suelen describirse efectos secundarios leves, consistentes en prurito y edema orales, pero pocas veces son importantes. En la ITSL se utiliza un concentrado líquido que se administra por vía sublingual en dosis pequeñas crecientes en un entorno controlado, junto con una administración domiciliar para alcanzar una dosis objetivo de

TABLA 12-18 Comparación de la inmunoterapia oral (ITO) y la inmunoterapia sublingual (ITSL)

	ITO	ITSL
Dosis típica diaria	300-4.000 mg	2-7 mg
Efectos secundarios predominantes	Orales, gastrointestinales (incrementos sistémicos con la infección, el ejercicio y la menstruación)	Orofaringeos
Desensibilización	Efecto potente	Efecto menor
Tolerancia funcional	Eficaz en subgrupos de pacientes	Desconocida hasta la fecha
Inmunomodulación	Significativa	Modesta

mantenimiento. Los preparados en comprimidos para ITSL se usan con frecuencia para alergias a sustancias inhaladas en Europa y Australia. Aunque el mecanismo de acción no se ha determinado por completo, los datos sugieren que es similar al de otras formas de inmunoterapia.

Aunque tanto la ITO como la ITSL proporcionan beneficios a los pacientes, los tratamientos difieren en cuanto a las limitaciones posológicas, la eficacia, los efectos secundarios y la inmunomodulación (tabla 12-18)¹⁰⁴. Se necesitan más estudios para mejorar la administración de antígenos utilizando la ITSL mientras se mantiene su perfil de seguridad aceptable, con una mejor comprensión de los matices de la administración del antígeno al tejido linfoide asociado al intestino (a través de la ITO) en comparación con el tejido linfoide submucoso (a través de la ITSL). Aunque estas formas de tratamiento son eficaces, no es probable que puedan aplicarse en todos los rangos de edad y categorías de riesgo de alergias alimentarias, por lo que se necesitan paradigmas específicos y tratamientos alternativos.

Inmunoterapia epicutánea

La inmunoterapia epicutánea (ITEP) se ha utilizado con seguridad y eficacia para la rinitis alérgica inducida por el polen de gramíneas. La ITEP consiste en la administración de una dosis pequeña de proteína alérgica directamente en la capa epidérmica de la piel. La evidencia actual para el uso de ITEP en la alergia alimentaria procede de estudios preclínicos en los que se han usado modelos de ratones alérgicos y de un ensayo en lactantes y niños alérgicos a la leche, así como de un ensayo multicéntrico de niños alérgicos al cacahuete. Se ha realizado un estudio piloto controlado con placebo y doble ciego de 3 meses en lactantes y niños alérgicos a la leche (3 meses a 15 años)¹⁰⁵. Un total de 19 participantes se distribuyeron de forma aleatoria para recibir ITEP con leche o placebo; 16 fueron evaluables mediante una segunda POA el día 90. La dosis acumulada de LV consumida durante la POA tendía a ser mayor en el grupo de ITEP con leche (1,77 ± 2,98 ml a 23,61 ± 28,61 ml) frente al grupo del placebo (4,36 ± 5,87 ml a 5,44 ± 5,88 ml) ($p = 0,13$). Se describieron acontecimientos adversos (sin anafilaxia) más a menudo en el grupo de ITEP con leche en comparación con los controles (24 frente a 8 acontecimientos, respectivamente) y en su mayoría fueron reacciones cutáneas leves. En un ensayo de fase IIb controlado con placebo, doble ciego y multicéntrico, 221 sujetos (6-55 años) que reaccionaban frente a una dosis desencadenante (DD) <300 mg durante una PODCCP fueron distribuidos de forma aleatoria para la aplicación durante 1 año de un parche con alérgeno de cacahuete (Viaskin Peanut, VP), en dosis diferentes (50, 100 y 250 mg por parche), o un parche de placebo¹⁰⁶. El criterio de valoración primario a 1 año fue la proporción de respondedores con una DD por parche 10 veces mayor que la DD de proteína de cacahuete al comenzar el estudio o una DD postratamiento >1.000 mg. La dosis reactiva acumulada de proteína de cacahuete también se midió. Los estudios inmunológicos se realizaron al comenzar el estudio y a los 3, 6 y 12 meses. El criterio de valoración primario de la eficacia se cumplió, y los mejores resultados correspondieron al parche VP250: 50% de los respondedores frente al 25% del grupo placebo, $p = 0,0108$; entre los niños (6-11 años) había un 53,6% de respondedores frente a un 19,4% del grupo placebo, $p = 0,0076$. En los niños, la dosis reactiva acumulada media presentaba una respuesta dependiente de la dosis de VP: +61 mg, +471 mg, +570 mg y +1.121 mg para el placebo, VP50, VP100 y VP250, respectivamente. En los niños tratados con VP250, la IgE específica de cacahuete mostró un incremento (mediana) >50 kU_A/l a los 3 meses y una disminución con regreso al valor basal a los 12 meses; la mediana de IgG4 específica frente a cacahuete aumentó a los 12 meses de forma dependiente de la dosis: 5,5, 7,2 y 19,1 veces para VP50, VP100 y VP250, respectivamente. El cumplimiento fue >95%,

la tasa de abandono por acontecimientos adversos fue <1% y no se produjeron acontecimientos adversos graves relacionados con el tratamiento. En la alergia al cacahuete, la ITEP parece ser segura y eficaz; el DC era dependiente de la dosis y la eficacia máxima se observó con VP250.

CONCLUSIONES

Los alimentos ingeridos representan la mayor carga antigénica extraña a la que se ve enfrentado el sistema inmunitario humano. En la gran mayoría de las personas, se desarrolla tolerancia a los antígenos alimentarios, que están constantemente entrando en el organismo. Sin embargo, cuando no se desarrolla tolerancia, el sistema inmunitario responde con una reacción alérgica. Las reacciones alérgicas frente a la leche fueron descritas por primera vez por Hipócrates hace más de 2.000 años; sin embargo, no ha sido hasta las últimas dos décadas cuando la alergia alimentaria se ha convertido en un problema importante de salud pública que afecta a personas de cualquier edad en sociedades con un estilo de vida occidental, como EE.UU., Canadá, Reino Unido, Australia y Europa occidental. Las alergias alimentarias afectan hasta al 8% de los niños menores de 5 años y a alrededor del 3,5% de la población general. La ingestión inadvertida de alérgenos alimentarios puede provocar varios síntomas gastrointestinales, cutáneos y respiratorios, y/o anafilaxia sistémica con shock.

Se han elaborado directrices para la alergia alimentaria con el fin de facilitar unas estrategias uniformes de diagnóstico y tratamiento. Aunque la provocación oral con alimento sigue siendo el estándar para el diagnóstico de la alergia alimentaria, las pruebas de punción cutánea y la detección de IgE específica dirigida contra alimentos completos y componentes alérgicos específicos son herramientas no invasivas útiles.

El tratamiento actual para la alergia alimentaria requiere educar al paciente sobre la evitación alérgica en diversos contextos y proporcionar instrucciones sobre el momento y el modo de tratar las reacciones alérgicas inevitables. Estas estrategias requieren una vigilancia constante y afectan a la calidad de vida. Por tanto, se ha prestado cada vez más atención a la prevención primaria y a unas terapias mejores, dirigiendo la estrategia a la prevención de la alergia alimentaria. Las directrices previas sobre la evitación de los alérgenos alimentarios durante el embarazo, la lactancia materna y los lactantes se han puesto en entredicho. La relación entre la exposición a alérgenos y el desarrollo de alergia alimentaria es compleja. La exposición a alérgenos a través de una barrera cutánea alterada puede intervenir a la hora de establecer la alergia, mientras que la exposición alérgica a través de la mucosa digestiva puede intervenir a la hora de producir tolerancia. Es probable que las respuestas inmunitarias a estas exposiciones alérgicas estén moduladas por factores inespecíficos, como la microflora digestiva, la exposición infecciosa, otros factores dietéticos y, posiblemente, la exposición a la luz solar.

Se están realizando ensayos de intervención que, en los próximos años, deberían ayudar a determinar la contribución relativa de estos distintos factores y a reducir el impacto de la alergia alimentaria. Los avances en nuestros conocimientos de los mecanismos inmunitarios subyacentes a la alergia alimentaria y las complejidades de la respuesta inmunitaria de la mucosa han permitido un progreso sustancial hacia la consecución de opciones terapéuticas para las personas con alergia a alimentos. Las estrategias terapéuticas actuales se centran en aprovechar la tolerancia oral para modular la respuesta alérgica utilizando estrategias específicas y no específicas del antígeno. Aunque se han observado mejoras significativas y datos clínicos e inmunomoduladores positivos, estas estrategias suelen asociarse con un riesgo significativo y con preguntas sin respuesta respecto a la seguridad y eficacia a largo plazo. Los estudios que están en marcha subsanarán las lagunas de conocimientos que existen en la actualidad sobre el tratamiento y permitirán una aplicación más amplia en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Sampson HA, Aceves S, Bock SA, et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1016-25.
2. Burks AW, Tang M, Sicherer S, et al. ICON: Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:906-20.
3. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:291-307.
4. *Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among children in the United States. *Pediatrics* 2009;124:1549-55.
5. Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE, et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:668-76.
6. Bunyavanich S, Rifas-Shiman SL, Platts-Mills TA, et al. Peanut allergy prevalence among school-age children in a US cohort not selected for any disease. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:753-5.

7. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Zurich, Switzerland: EAACI; 2014.
8. Gupta RS, Springston EE, Smith B, et al. Geographic variability of childhood food allergy in the United States. *Clin Pediatr (Phila)* 2012;51:856-61.
9. Gupta RS, Lau CH, Sita EE, et al. Factors associated with reported food allergy tolerance among US children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111:194-8.
10. Warren CM, Jhaveri S, Warriar MR, et al. The epidemiology of milk allergy in US children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:370-4.
11. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:594-602.
12. Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, et al. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1413-7.
13. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, et al. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1172-7.
14. *Kamdar TA, Peterson S, Lau CH, et al. Prevalence and characteristics of adult-onset food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:114-5.
15. Lin RY, Anderson AS, Shah SN, et al. Increasing anaphylaxis hospitalizations in the first 2 decades of life: New York State, 1990-2006. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:387-93.
16. Yocum MW, Butterfield JH, Klein JS, et al. Epidemiology of anaphylaxis in Olmsted County: A population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:452-6.
17. Decker WW, Campbell RL, Manivannan V, et al. The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: a report from the Rochester Epidemiology Project. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1161-5.
18. Sheikh A, Alves B. Hospital admissions for acute anaphylaxis: time trend study. *BMJ* 2000;320:1441.
19. Sheikh A, Alves B. Age, sex, geographical and socio-economic variations in admissions for anaphylaxis: analysis of four years of English hospital data. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1571-6.
20. Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:805-12.
21. Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:342-7.
22. Kim JS, Nowak-Węgrzyn A, Sicherer SH, et al. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:125-31.
23. Lemon-Mule H, Sampson HA, Sicherer SH, et al. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:977-83.
24. Leonard SA, Sampson HA, Sicherer SH, et al. Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:473-80.
25. Skolnick HS, Conover-Walker MK, Koerner CB, et al. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:367-74.
26. Fleischer DM, Conover-Walker MK, Matsui EC, et al. The natural history of tree nut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1087-93.
27. Fleischer DM, Conover-Walker MK, Christie L, et al. Peanut allergy: recurrence and its management. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1195-201.
28. Savage JH, Kaeding AJ, Matsui EC, et al. The natural history of soy allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:683-6.
29. Keet CA, Matsui EC, Dhillion G, et al. The natural history of wheat allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:410-5.
30. Shek LP, Soderstrom L, Ahlstedt S, et al. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:387-91.
31. Vickery BP, Scurlock AM, Jones SM, et al. Mechanisms of immune tolerance relevant to food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:576-84. quiz 85-86.
32. Radauer C, Bublin M, Wagner S, et al. Allergens are distributed into few protein families and possess a restricted number of biochemical functions. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:847-52.
33. Breiteneder H, Radauer C. A classification of plant food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:821-30. quiz 31.
34. Lucas CD, Hallagan JB, Taylor SL. The role of natural color additives in food allergy. *Adv Food Nutr Res* 2001;43:195-216.
35. Gultekin F, Doguc DK. Allergic and immunologic reactions to food additives. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013;45:6-29.
36. Sicherer SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:881-90.
37. Vadas P, Gold M, Perelman B, et al. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *N Engl J Med* 2008;358:28-35.
38. Untersmayr E, Jensen-Jarolim E. The effect of gastric digestion on food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:214-9.
39. Scholl I, Untersmayr E, Bakos N, et al. Antiulcer drugs promote oral sensitization and hypersensitivity to hazelnut allergens in BALB/c mice and humans. *Am J Clin Nutr* 2005;81:154-60.
40. Untersmayr E, Bakos N, Scholl I, et al. Anti-ulcer drugs promote IgE formation toward dietary antigens in adult patients. *FASEB J* 2005;19:656-8.
41. Untersmayr E, Poulsen LK, Platzer MH, et al. The effects of gastric digestion on codfish allergenicity. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:377-82.
42. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:3-20.
43. Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, et al. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1097-102.
44. Caubet JM, Ford LS, Sickles L, et al. Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. *J Allergy Clin Immunol* 2014.
45. Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, et al. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: a large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:647-53.
46. Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:149-56.
47. Jarvinen K, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome: Current management strategies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:317.

48. Lake AM. Food-induced eosinophilic proctocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30(Suppl.):S58-60.
49. Odze RD, Bines J, Leichtner AM, et al. Allergic proctocolitis in infants: a prospective clinicopathologic biopsy study. *Hum Pathol* 1993;24:668-74.
50. Savilahti E. Food-induced malabsorption syndromes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30(Suppl.):S61-6.
51. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007;357:1731-43.
52. *Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2014;63:1210-28.
53. Novak N, Leung DY. Advances in atopic dermatitis. *Curr Opin Immunol* 2011;23:778-83.
54. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, et al. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998;101:E8.
55. Flinterman AE, Knulst AC, Meijer Y, et al. Acute allergic reactions in children with AEDS after prolonged cow's milk elimination diets. *Allergy* 2006;61:370-4.
56. Cardones AR, Hall RP 3rd. Pathophysiology of dermatitis herpetiformis: a model for cutaneous manifestations of gastrointestinal inflammation. *Dermatol Clin* 2011;29:469-77.
57. Cardones AR, Hall RP 3rd. Management of dermatitis herpetiformis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2012;32:275-81.
58. James JM, Bernhisel-Broadbent J, Sampson HA. Respiratory reactions provoked by double-blind food challenges in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:59-64.
59. Kivity S, Dunner K, Marian Y. The pattern of food hypersensitivity in patients with onset after 10 years of age. *Clin Exp Allergy* 1994;24:19-22.
60. Novembre E, de Martino M, Vierucci A. Foods and respiratory allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:1059-65.
61. James JM, Crespo JF. Allergic reactions to foods by inhalation. *Curr Allergy Asthma Rep* 2007;7:167-74.
62. Rudders SA, Arias SA, Camargo CA Jr. Trends in hospitalizations for food-induced anaphylaxis in US children, 2000-2009. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:960-2.
63. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 1992;327:380-4.
64. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:191-3.
65. *Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69:1008-25.
66. Commins SP, Platts-Mills TA. Delayed anaphylaxis to red meat in patients with IgE specific for galactose alpha-1,3-galactose (alpha-gal). *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;13:72-7.
67. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:1105-18.
68. Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1540-6.
69. Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, et al. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:923-9.
70. Sicherer SH, Wood RA. Advances in diagnosing peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:1-14.
71. Sicherer SH, Wood RA. American Academy of Pediatrics Section On A, Immunology. Allergy testing in childhood: using allergen-specific IgE tests. *Pediatrics* 2012;129:193-7.
72. Dang TD, Tang M, Choo S, et al. Increasing the accuracy of peanut allergy diagnosis by using Ara h 2. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1056-63.
73. Masthoff LJ, Mattsson L, Zuidmeer-Jongejan L, et al. Sensitization to Cor a 9 and Cor a 14 is highly specific for a hazelnut allergy with objective symptoms in Dutch children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:393-9.
74. Masthoff LJ, Pasmans SG, van Hoffen E, et al. Diagnostic value of hazelnut allergy tests including rCor a 1 spiking in double-blind challenged children. *Allergy* 2012;67:521-7.
75. Ando H, Moverare R, Kondo Y, et al. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:583-8.
76. Konstantinou GN, Ramon B, Grishin A, et al. The role of casein-specific IgA and TGF-beta in children with food protein-induced enterocolitis syndrome to milk. *Pediatr Allergy Immunol* 2014.
77. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1260-74.
78. Nowak-Węgrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, et al. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:S365-83.
79. *Leonard SA, Caubet JC, Kim JS, et al. Baked milk- and egg-containing diet in the management of milk and egg allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:13-23.
80. Allen KJ, Turner PJ, Pawankar R, et al. Precautionary labelling of foods for allergen content: are we ready for a global framework? *World Allergy Organ J* 2014;7:10.
81. Simonte SJ, Ma S, Mofidi S, et al. Relevance of casual contact with peanut butter in children with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:180-2.
82. Roberts G, Golder N, Lack G. Bronchial challenges with aerosolized food in asthmatic, food-allergic children. *Allergy* 2002;57:713-7.
83. Maloney JM, Chapman MD, Sicherer SH. Peanut allergen exposure through saliva: assessment and interventions to reduce exposure. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:719-24.
84. Comstock SS, DeMera R, Vega LC, et al. Allergic reactions to peanuts, tree nuts, and seeds aboard commercial airliners. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:51-6.
85. Sicherer SH, Furlong TJ, DeSimone J, et al. Self-reported allergic reactions to peanut on commercial airliners. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:186-9.
86. Greenhawt M, MacGillivray F, Batty G, et al. International study of risk-mitigating factors and in-flight allergic reactions to peanut and tree nut. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:186-94.
87. Young MC, Munoz-Furlong A, Sicherer SH. Management of food allergies in schools: a perspective for allergists. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:175-82. 82.
88. Groetch M, Nowak-Węgrzyn A. Practical approach to nutrition and dietary intervention in pediatric food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:212-21.

89. *Groetch M, Henry M, Feuling MB, et al. Guidance for the nutrition management of gastrointestinal allergy in pediatrics. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:323-31.
90. Gold MS, Sainsbury R. First aid anaphylaxis management in children who were prescribed an epinephrine autoinjector device (EpiPen). *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:171-6.
91. Jarvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, et al. Use of multiple doses of epinephrine in food-induced anaphylaxis in children. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:133-8.
92. Ma S, Sicherer SH, Nowak-Węgrzyn A. A survey on the management of pollen-food allergy syndrome in allergy practices. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:784-8.
93. *Fleischer DM, Spergel JM, Assa'ad AH, et al. Primary prevention of allergic disease through nutritional interventions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:29-36.
94. de Silva D, Geromi M, Halken S, et al. Primary prevention of food allergy in children and adults: systematic review. *Allergy* 2014;69:581-9.
95. Du Toit G, Katz Y, Sasieni P, et al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:984-91.
96. *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.
97. Moran TP, Vickery BP, Burks AW. Oral and sublingual immunotherapy for food allergy: current progress and future directions. *Curr Opin Immunol* 2013;25:781-7.
98. *Nowak-Węgrzyn A, Albin S. Oral immunotherapy for food allergy: mechanisms and role in management. *Clin Exp Allergy* 2015;45:368-83.
99. Vickery BP, Scurlock AM, Kulis M, et al. Sustained unresponsiveness to peanut in subjects who have completed peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:468-75.
100. *Kulis M, Burks AW. Effects of a pre-existing food allergy on the oral introduction of food proteins: findings from a murine model. *Allergy* 2015;70:120-3.
101. Varshney P, Steele PH, Vickery BP, et al. Adverse reactions during peanut oral immunotherapy home dosing. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1351-2.
102. *Wood RA, Sampson HA. Oral immunotherapy for the treatment of peanut allergy: is it ready for prime time? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:97-8.
103. Fleischer DM, Burks AW, Vickery BP, et al. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:119-27.
104. Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, Thyagarajan A, et al. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:448-55.
105. Dupont C, Kalach N, Soulaines P, et al. Cow's milk epicutaneous immunotherapy in children: a pilot trial of safety, acceptability, and impact on allergic reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1165-7.
106. *Sampson HA, Agbotounou W, Thébault C, et al. Epicutaneous immunotherapy (EPIT) is effective and safe to treat peanut allergy: a multi-national double-blind placebo-controlled randomized Phase IIb trial. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135. AB390.

La bibliografía clave está precedida de un asterisco.

Anafilaxia

Simon G.A. Brown y Paul J. Turner

ESQUEMA DEL CAPÍTULO

<p>INTRODUCCIÓN</p> <p>PERSPECTIVA HISTÓRICA</p> <p>EPIDEMIOLOGÍA</p> <p>FISIOPATOLOGÍA</p> <p>Desencadenantes</p> <p>Mediadores bioquímicos y efectos</p> <p>Mecanismos del shock anafiláctico</p> <p>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS (FENOTIPOS)</p> <p>EVALUACIÓN DEL PACIENTE, DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL</p> <p>Pruebas de laboratorio</p>	<p>TRATAMIENTO</p> <p>Epinefrina</p> <p>Reanimación con líquidos intravenosos (volumen)</p> <p>Otras medidas</p> <p>Monitorización</p> <p>TRATAMIENTO CONTINUO Y DERIVACIÓN</p> <p>CONCLUSIONES</p>
---	--

CONCEPTOS CLAVE

- Los fármacos, alimentos y picaduras de insectos son los desencadenantes más frecuentes.
- La activación de múltiples vías inflamatorias provoca la extravasación de líquidos (edema tisular, hipovolemia), dilatación vascular (eritema, reducción del retorno venoso al corazón), broncoespasmo y contracción del músculo liso (broncoespasmo, calambres abdominales y pélvicos).
- Las piedras angulares del tratamiento urgente son el soporte de la vía respiratoria y/o de la ventilación, la posición en decúbito supino, la epinefrina (también denominada adrenalina; generalmente intramuscular, pero en ocasiones intravenosa) y la expansión de volumen con cristaloides isotónicos intravenosos.
- El riesgo de mortalidad por anafilaxia puede ser mayor en pacientes con antecedentes de reacciones graves, asmáticos (riesgo de broncoespasmo grave), adolescentes y adultos jóvenes (posibles conductas de riesgo) y las personas mayores con enfermedades concurrentes (reserva cardiorrespiratoria limitada).
- Después de un episodio de anafilaxia, la prevención de episodios adicionales requiere la identificación del desencadenante(s) y cofactores probables, la optimización de las enfermedades concurrentes, las estrategias de evitación alérgica y tal vez la inmunoterapia, si está disponible.
- Se debería prestar atención a la educación del paciente, incluido un plan de acción contra la anafilaxia y un autoinyector de epinefrina (p. ej., en caso de anafilaxia por alimentos y por picadura de insectos, anafilaxia inducida por alimentos, anafilaxia idiopática).

INTRODUCCIÓN

La anafilaxia es una reacción de hipersensibilidad generalizada de tipo inmediato que afecta a múltiples sistemas orgánicos y cuya forma más grave se caracteriza por broncoespasmo, angioedema de la vía respiratoria superior, hipotensión y colapso¹. El diagnóstico inmediato y un tratamiento urgente relativamente sencillo evitarán el fallecimiento en la mayoría de los casos, pero la falta de familiaridad con el cuadro, sobre todo en sus presentaciones atípicas, así como la administración de tratamientos inadecuados, pueden conducir a muertes que podrían haberse evitado. Cuando se ha resuelto el episodio agudo, los pacientes también deben someterse a una evaluación cuidadosa de las causas probables y de las posibles reactividades cruzadas, y se deben aplicar estrategias de

RESUMEN

La anafilaxia es una reacción de hipersensibilidad generalizada de tipo inmediato que afecta a múltiples sistemas orgánicos y cuya forma más grave se caracteriza por la aparición de broncoespasmo, angioedema de la vía respiratoria superior, hipotensión y colapso. La prevalencia a lo largo de la vida se estima en un 0,05-2%, pero aunque la anafilaxia puede ser potencialmente mortal, el fallecimiento por anafilaxia es infrecuente. Los fármacos, alimentos y picaduras de insectos son los desencadenantes más frecuentes. Las piedras angulares del tratamiento urgente son el soporte de la vía respiratoria y/o la ventilación, la posición en decúbito supino, la epinefrina y la expansión de volumen. En el entorno extrahospitalario, la administración precoz de epinefrina de rescate y el contacto con los servicios de urgencia son igual de importantes. Después de un episodio de anafilaxia, la prevención de episodios adicionales requiere la identificación del desencadenante(s) y cofactores probables, la optimización de las enfermedades concurrentes, las estrategias de evitación alérgica y la inmunoterapia, si está disponible. Se debería prestar atención a la educación del paciente, incluido un plan de acción contra la anafilaxia y un autoinyector de epinefrina, cuando pueda encontrarse un alérgeno de forma inesperada (anafilaxia por alimentos y por picadura de insecto, anafilaxia idiopática).

PALABRAS CLAVE

Alergia a medicamentos
Alergia alimentaria
Anafilaxia
Epinefrina
Inmunoterapia
Picadura de insectos
Veneno

evitación, atención a las enfermedades concurrentes relevantes, inmunoterapia si está disponible, y planes de acción para el manejo de las futuras reacciones, incluida una evaluación para la provisión de un autoinyector de epinefrina.

PERSPECTIVA HISTÓRICA

El término *anafilaxia* (de las palabras griegas *ana*, «contrario a», y *phylaxis*, «protección») fue acuñado por Portier y Richet en 1902, después de que observasen un colapso cardiorrespiratorio súbito que se produjo en perros tras la exposición repetida a cantidades pequeñas de veneno de medusa. Esta respuesta se atribuyó al final a una inmunoglobulina E (IgE) contra el veneno, por lo que el término *anafilaxia* se aplicó inicialmente a reacciones sistémicas de hipersensibilidad inmediata causadas por la liberación inmunológica mediada por IgE de mediadores a partir de los mastocitos y los basófilos, y posteriormente se introdujo el término *reacción anafilactoide* para referirse a un episodio clínicamente similar no mediado por IgE.

Recientemente, la Organización Mundial de Alergia propuso un cambio de terminología, de modo que anafilaxia hace referencia a una «*reacción de hipersensibilidad generalizada o sistémica potencialmente mortal*». El término *anafilaxia alérgica* debería utilizarse cuando esta reacción esté mediada por un mecanismo inmunológico (IgE, IgG, inmunocomplejo, relacionada con el complemento) y *anafilaxia no alérgica* debería emplearse para referirse a una reacción no inmunológica. Con el fin de evitar la confusión, y destacar que para el tratamiento urgente el mecanismo por el que se ha desencadenado la anafilaxia es irrelevante, la terminología eliminó el uso del término *anafilactoide* (fig. 13-1).

Las dificultades a la hora de establecer una definición clínica de anafilaxia se han subrayado en simposios patrocinados conjuntamente por los National Institutes of Health (Allergy and Infectious Disease) estadounidenses y la Food Allergy and Anaphylaxis Network. Se alcanzó un consenso general con criterios clínicos para el diagnóstico que reconocían la naturaleza generalizada, potencialmente mortal y multiorgánica de la anafilaxia. Esto era válido tanto para la presentación «típica» de las manifestaciones cutáneas asociadas a la afectación de otro sistema orgánico principal, como para los síndromes clínicos atípicos que se producen en el contexto clínico adecuado (cuadro 13-1). Este enfoque ha sido adoptado con posterioridad por la Organización Mundial de Alergia².

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque la incidencia exacta de la anafilaxia se desconoce, las estimaciones oscilan de 50 a 2.000 episodios por 100.000 personas-años, con una prevalencia a lo largo de la vida del 0,05-2%. La incidencia de la anafilaxia parece ir en aumento, al menos en las poblaciones industrializadas, aunque las incertidumbres introducidas por las metodologías retrospectivas y los cambios en la práctica clínica (decisión de ingresar) y la codificación pueden ser difíciles de determinar. A pesar de esto, los datos disponibles de EE.UU., Reino Unido y Australia indican que la anafilaxia mortal es infrecuente, con una incidencia anual de alrededor de 0,05 casos por 100.000 habitantes. Los datos recientes de Reino Unido no mostraron un incremento de la tasa de anafilaxia mortal (de cualquier causa) en las últimas dos décadas, a pesar de un incremento de 7 veces en las hospitalizaciones en el mismo período de tiempo. Las causas iatrogénicas (medicación, hemoderivados, medios de contraste) fueron los desencadenantes más frecuentes en el 55% de los casos, seguidos por los



Figura 13-1 Esquema visual de la modificación de la terminología de la anafilaxia. (De Simons FE. *Anaphylaxis, killer allergy: long-term management in the community*. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:367-377.)

Cuadro 13-1 Criterios esenciales para el diagnóstico de anafilaxia

La anafilaxia es muy probable cuando se cumple *uno* cualquiera de los siguientes criterios:

1. Inicio agudo de la enfermedad (minutos a varias horas) con afectación de la piel, los tejidos de las mucosas, o ambos (p. ej., habones generalizados, prurito o rubefacción, edema de los labios-lengua-úvula). Y al menos una de las siguientes alteraciones:
 - a. Compromiso respiratorio (p. ej., disnea, sibilancias-broncoespasmo, estridor, reducción del FEM, hipoxemia)
 - b. Reducción de la PA, síntomas de disfunción de órgano terminal (p. ej., hipotonía [colapso], síncope, incontinencia).
2. Dos o más de las siguientes alteraciones que se producen después de la exposición a un *alérgeno conocido para ese paciente* (de minutos a horas)
 - a. Afectación de los tejidos cutaneomucosos (p. ej., habones generalizados, prurito-rubefacción, edema de los labios-lengua-úvula)
 - b. Compromiso respiratorio (p. ej., disnea, sibilancias-broncoespasmo, estridor, reducción del FEM, hipoxemia)
 - c. Reducción de la PA, síntomas de disfunción de órgano terminal (p. ej., hipotonía [colapso], síncope, incontinencia)
 - d. Síntomas gastrointestinales persistentes (p. ej., dolor abdominal de tipo calambres, vómitos).
3. Reducción de la PA después de la exposición a un *alérgeno conocido para ese paciente* (de minutos a horas)
 - a. Lactantes y niños: PA sistólica baja (específica de la edad) o >30% de disminución de la PA sistólica*
 - b. Adultos: PA sistólica <90 mmHg o disminución >30% respecto a su valor basal.

FEM, flujo espiratorio máximo, PA, presión arterial.

*La PA sistólica baja en los niños se define como <70 mmHg de 1 mes a 1 año, <70 mmHg + [2 × edad] de 1 a 10 años y <90 mmHg de 11 a 17 años.

(De Sampson HA y cols. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2006; 117:391-7.)

alimentos (26%) y las picaduras de insectos (19%). Las tasas de ingreso y de mortalidad para la anafilaxia inducida por fármacos y picaduras de insectos aumentaron con la edad. En cambio, los adultos más jóvenes parecen tener el máximo riesgo de anafilaxia inducida por alimentos, con un pico marcado de incidencia de reacciones mortales durante la segunda y terceras décadas de la vida³. Estos datos son similares a los observados en cohortes más pequeñas de anafilaxia mortal a lo largo de 9 años en Australia, aunque en este último estudio, se observó un incremento de la anafilaxia mortal relacionada con fármacos, pero no de la anafilaxia inducida por alimentos⁴.

En EE.UU. y Australia, hay menos prescripciones de autoinyector de epinefrina e ingresos por anafilaxia en los estados con climas más cálidos y con más horas anuales de luz solar, lo que sugiere que niveles menores de vitamina D podrían predisponer a fenómenos anafilácticos. La anafilaxia es más frecuente en adultos que en niños para algunos agentes (contrastos radiológicos, expansores del plasma, anestésicos, antibióticos, picaduras de insectos), lo que puede depender de la frecuencia de exposición. En varias encuestas aleatorias, se ha observado que la anafilaxia es más frecuente de forma global en las mujeres, aunque los varones se ven afectados con más frecuencia por debajo de los 15 años. La atopia se ha identificado como un factor de riesgo de anafilaxia debido a antígenos alimentarios, anafilaxia al ejercicio, anafilaxia idiopática, reacciones a contrastes radiológicos y reacciones al látex, pero no parece ser un factor de riesgo para las reacciones a la insulina, penicilina y picaduras de *Hymenoptera*. En estudios de Reino Unido y EE.UU., se ha demostrado que el asma es un factor de riesgo de episodios anafilácticos y, cuanto más grave es el asma, mayor es el riesgo.

FISIOPATOLOGÍA

Desencadenantes

La anafilaxia puede deberse a varios desencadenantes (tabla 13-1). El mecanismo inmunológico clásico *dependiente de IgE* es el mejor conocido y se caracteriza por la formación de uniones cruzadas con receptores de FcεRI (receptores de IgE de alta afinidad) presentes en los mastocitos y basófilos. Otros mecanismos inmunológicos que implican a otros tipos de anticuerpos y varias vías inflamatorias se denominan *independientes de IgE*. Estos no se conocen tan bien y es posible que presenten solapamiento. Por ejemplo, la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden causar reactividad específica del fármaco o reactividad de clase. Esto sugiere la existencia de un mecanismo inmunológico para la primera y un mecanismo metabólico (p. ej., metabolismo del ácido araquidónico) para la segunda. Las reacciones a los AINE también tienden a ser de inicio diferido y de evolución prolongada, lo que sugiere una reactividad dependiente de anticuerpo frente a un metabolito. En modelos murinos, la anafilaxia puede desencadenarse por el receptor de FcγRIII de la IgG, lo que requiere una cantidad proporcionalmente mayor de antígeno y anticuerpo que la vía dependiente de IgE. La anafilaxia dependiente de IgG no se ha demostrado en el ser humano. Sin embargo, los receptores de IgG humanos son capaces de activar los

TABLA 13-1 Resumen de incidencia de desencadenantes frecuentes de anafilaxia

Agente	Comentarios/hallazgos
Antibióticos ⁵	Es posible que sean la causa más frecuente de anafilaxia inducida por fármacos (sobre todo los β -lactámicos) y suponen hasta el 22% de todos los episodios relacionados con fármacos. La anafilaxia no mortal inducida por penicilina puede afectar a 1,9-27,2 millones de estadounidenses.
Látex ⁶	Las poblaciones de riesgo presentan muchas exposiciones al látex a través de las mucosas, como los profesionales sanitarios o los pacientes con múltiples cateterismos/cirugías. La incidencia global de la alergia al látex en EE.UU. es de 2,7-16 millones de personas. Aunque la incidencia de la alergia al látex ha aumentado en gran medida en los últimos 15 años, el menor uso de guantes empolvados y la sustitución por guantes de materiales distintos al látex en los hospitales parece haber producido una estabilización de la incidencia.
Anafilaxia perioperatoria ^{7,8}	Dependiendo del país, las reacciones anafilácticas perioperatorias suponen el 9-19% de las complicaciones anestésicas. La mortalidad es de alrededor del 5-7%. Los relajantes musculares suponen el 62% y el látex el 16%; el resto de las reacciones se deben a hipnóticos, antibióticos, sustitutos del plasma y opioides. Los datos seriadados recopilados en Francia han mostrado una mayor incidencia de episodios anafilácticos perioperatorios. Los relajantes musculares siguen siendo la causa más frecuente.
Contrastes radiológicos ⁹	Las reacciones adversas a contrastes iónicos (agentes hiperosmolares) se producen con una frecuencia del 4-12% y a los no iónicos (agentes hiposmolares) del 1-3%. Las reacciones adversas graves se producen en el 0,16% de las administraciones de contrastes iónicos y en el 0,03% de contrastes no iónicos. De forma paradójica, la mortalidad (1-3% por 100.000 administraciones de contraste) es similar para los contrastes iónicos y no iónicos.
Picaduras de <i>Hymenoptera</i> ¹⁰	Se estima que las reacciones sistémicas potencialmente mortales a picaduras de insectos se producen en un 0,4-0,8% de los niños y el 3% de los adultos.
Alimentos ^{11,12}	Hasta el 6% de los niños y el 3-4% de los adultos tienen alergia a alimentos. Según la incidencia observada en Colorado, alrededor del 0,0004% de la población estadounidense, o 1.080 estadounidenses, tienen reacciones anafilácticas a alimentos cada año. Es probable que los mariscos sean la causa más frecuente en adultos y el cacahuete en niños. Además, el 1,1% de la población estadounidense puede tener alergia a los frutos secos o el cacahuete.
Antiinflamatorios no esteroideos ¹³	La incidencia varía según si se incluyen o no los pacientes asmáticos. Es probable que los AINE sean los segundos fármacos responsables más frecuentes por detrás de los antibióticos.
Antisueros	Los antisueros fueron en su momento la causa más importante de anafilaxia, pero su relevancia ha disminuido debido en gran medida a su menor uso como agentes terapéuticos, aunque aún se siguen utilizando para mordeduras de serpiente y para la inmunosupresión. La incidencia en pacientes que reciben globulina antilinfocítica puede ser de hasta el 2% y la incidencia al antiveneno del 4,6-10%. La incidencia puede disminuir aún más con la reciente comercialización de Crotalidae Polyvalent ImmunFab, una preparación purificada del fragmento Fab obtenida de corderos inmunizados con veneno. Aunque se han descrito casos de urticaria, no se han producido episodios anafilácticos con este agente.
Reacciones asociadas con la hemodiálisis ¹⁴	La incidencia parece estar en aumento. Los datos de administración de fármacos muestran la existencia de 3,5 reacciones de hipersensibilidad grave por 100.000 dializadores de fibra hueca vendidos. En 260.000 tratamientos de diálisis, se produjeron 21 reacciones graves, incluido un fallecimiento.
Anafilaxia idiopática ¹⁵	La causa no se identifica hasta en el 66% de los adultos que consultan con un alergólogo/inmunólogo para la evaluación de la anafilaxia. En una encuesta realizada a 75 alergólogos estadounidenses, se encontraron 633 casos. Los autores extrapolaron los datos a la población estadounidense y estimaron que habría hasta 20.592-47.024 casos.
Agentes biológicos ^{16,17}	El mayor uso de agentes biológicos ha motivado un incremento de las reacciones anafilácticas a estos productos, incluidos el omalizumab, los antagonistas del receptor del factor de necrosis tumoral, el cetuximab, el tocilizumab y el natalizumab.

macrófagos para liberar PAF, que puede activar los mastocitos *in vitro*. También han aparecido datos recientes, tanto de estudios en el ser humano como en animales, indicativos de que la IgG específica de alérgeno puede interferir con la anafilaxia dependiente de IgE, con una modulación de la respuesta. Algunos agentes pueden iniciar la desgranulación de los mastocitos y los basófilos sin ayuda de las vías inmunitarias. Esto se denomina *anafilaxia no inmunológica*. Como ejemplos, se pueden citar factores físicos como el calor o el frío, así como los opioides y la vancomicina, que activan directamente los mastocitos. Hay que destacar que la anafilaxia también puede ser *sumativa*, en la que una combinación de estímulos físicos (por lo general el ejercicio) muy próximos a la ingestión del alérgeno (frente al que el paciente tiene IgE específica de alérgeno) provoca la reacción.

Mediadores bioquímicos y efectos

Muchos de los fenómenos fisiopatológicos que se producen durante la anafilaxia se explican fácilmente por las acciones de mediadores, que se resumen en la [tabla 13-2](#), que tienen acciones solapadas de importancia clínica similar. Esto da lugar a la tríada de contracción del músculo liso, vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular que caracteriza la anafilaxia clínica. El desarrollo de una anafilaxia grave parece requerir una diseminación sistémica rápida de la

TABLA 13-2 Mediadores de los mastocitos y los basófilos y su papel en los episodios anafilácticos

Mediadores	Actividad fisiopatológica	Correlatos clínicos
Histamina y productos del metabolismo del ácido araquidónico (leucotrienos, tromboxano, prostaglandinas, factor activador plaquetario)	Espasmo del músculo liso, secreción de moco, vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, activación de neuronas nociceptivas, adherencia plaquetaria, activación de los eosinófilos, quimiotaxis de los eosinófilos	Sibilancias, urticaria, angioedema, rubefacción, prurito, diarrea, dolor abdominal, hipotensión, rinorrea, broncorrea
Proteasas neutras: triptasa, quimasa, carboxipeptidasa, catepsina-G	Escisión de componentes del complemento, quimiotácticos para eosinófilos y neutrófilos, activación y desgranulación adicionales de los mastocitos, escisión de neuropéptidos, conversión de angiotensina I en angiotensina II	Puede reclutar el complemento al escindir C3; puede mejorar los síntomas al causar una respuesta hipertensiva mediante la conversión de angiotensina I-II y por la activación de neuropéptidos, aunque la angiotensina II también puede causar una vasoconstricción perjudicial de las arterias coronarias. Además, las proteasas pueden amplificar la respuesta debido a la activación de más mastocitos
Proteoglicanos: heparina, condroitín sulfato	Anticoagulación, inhibición del complemento, unión a fosfolipasa A ₂ , quimiotácticos para eosinófilos, inhibición de citocinas, activación de la vía de las cininas	Pueden evitar la coagulación intravascular y el reclutamiento del complemento. Pueden reclutar cininas, lo que aumenta la gravedad de la reacción
Quimiotácticos: quimiocinas, factores quimiotácticos de eosinófilos	Dirigen las células al sitio	Pueden ser parcialmente responsables de la recrudescencia de los síntomas en la reacción de fase tardía o de la extensión y prolongación de la reacción
El factor de necrosis tumoral- α activa el factor nuclear κ B	Produce factor activador plaquetario (PAF)	Permeabilidad vascular y vasodilatación; el PAF sintetizado y liberado de forma tardía está implicado en las reacciones de fase tardía

activación inmunitaria y de la liberación de mediadores¹⁸. Esto puede deberse a mediadores liberados por mastocitos activadores que afectan directamente a otros mastocitos y/o a una compleja «cascada de citocinas de mastocitos-leucocitos», propuesta inicialmente en el contexto de la inflamación alérgica de la vía respiratoria, pero que actualmente se ha visto respaldada por estudios en los que se han utilizado modelos murinos de anafilaxia y un estudio en seres humanos sobre la activación de genes de los leucocitos en la fase precoz de la anafilaxia¹⁹. Los datos recientes también indican la existencia de un papel importante de la activación de los basófilos en las reacciones alérgicas sistémicas, con una respuesta dependiente de la dosis entre el grado de activación y la gravedad de los síntomas.

La activación de los basófilos y los mastocitos produce la liberación de varios mediadores bioquímicos y sustancias quimiotácticas por la desgranulación de mediadores preformados y por síntesis *de novo*. En la [tabla 13-2](#) se resumen las actividades principales de estos mediadores, así como sus consecuencias fisiopatológicas y correlatos clínicos. Además, unas concentraciones constitucionales bajas de enzimas reguladoras, como PAF-AH, pueden contribuir a la gravedad de la reacción en algunos pacientes^{18,20}.

Mecanismos del shock anafiláctico

En el [cuadro 13-2](#) se resumen los probables mecanismos patológicos clave del shock anafiláctico en el ser humano. El balance de la evidencia procedente de observaciones en seres humanos y de estudios en animales sugiere que las características fisiopatológicas principales del shock anafiláctico son una marcada reducción del tono venoso y de la extravasación de líquidos. El shock resultante combinado de tipo hipovolémico y distributivo conlleva una reducción del volumen sanguíneo (hipovolemia) debido a la extravasación y la distribución de la sangre a áreas inadecuadas. Ambos mecanismos se combinan para reducir el retorno venoso al corazón y disminuir el llenado ventricular. Los modelos animales y varias publicaciones de casos aislados en seres humanos también sugieren que la depresión de la función miocárdica puede actuar en algunos casos, al introducir también un componente de shock cardiogénico temporal. En algunos pacientes, se observan cambios electrocardiográficos (ECG), pero no se sabe si esto representa un efecto mediador sobre el miocardio y/o la producción de arritmias, una reducción de la perfusión coronaria causada por una presión arterial diastólica baja (el flujo sanguíneo a través de las arterias coronarias se produce durante la diástole cuando el corazón se relaja), un espasmo coronario o, en ocasiones, una ruptura de placa.

Puede considerarse que el estudio más importante hasta el momento en seres humanos es una serie de 205 episodios de shock anafiláctico que se produjeron bajo anestesia, en los que se

Cuadro 13-2 Mecanismos fisiopatológicos clave del shock anafiláctico en el ser humano**FRECUENTES/CLARAMENTE DEMOSTRADOS***

- Extravasación de líquidos causante de hemoconcentración, hipovolemia y reducción del retorno venoso al corazón manifestada por bajas presiones de llenado y disminución del gasto cardíaco.

PROBABLES†

- Venodilatación y ectasia sanguínea, que contribuyen a una reducción del retorno venoso.
- Alteración de la contractilidad miocárdica que contribuye, junto con la reducción del retorno venoso, a una disminución del gasto cardíaco.
- Bradicardia relativa (mediada por mecanismos neurales) en pacientes despiertos, que contribuye a una disminución del gasto cardíaco.
- Aumento transitorio precoz de la resistencia vascular pulmonar, que contribuye a la disminución del gasto cardíaco debido a la obstrucción del retorno venoso al lado izquierdo del corazón.
- Dilatación arteriolar precoz, manifestada por un aumento de la presión diferencial y que contribuye a la hipotensión. (Sin embargo, después de esta fase precoz, puede predominar un *aumento* de la resistencia vascular sistémica causado por el incremento del tono arteriolar).

INFRECUENTES/PROPUESTAS‡

- Depresión global intensa de la contractilidad miocárdica, con cambios electrocardiográficos inespecíficos del segmento ST (que no responden a la adrenalina) posiblemente más probables en pacientes con cardiopatía subyacente o que tomen β -bloqueantes.
- Dilatación arteriolar intensa y dilatación venosa.
- Isquemia coronaria causada por vasoespasmo coronario y ulceración de la placa.

*Respaldo por observaciones inequívocas de anafilaxia en seres humanos.

†No demostrados, pero respaldados por estudios en animales, estudios de infusión de histamina en voluntarios, acciones conocidas de los mediadores u observaciones fisiológicas indirectas durante la anafilaxia en el ser humano.

‡Basados en casos aislados, especulación y mecanismos plausibles.

(Modificada de Brown SGA. The pathophysiology of shock in anaphylaxis. Immunol Allergy Clin North Am 2007; 27:165-175.)

solicitó al anesthesiólogo responsable que proporcionara detalles clínicos e información de las pruebas de laboratorio justo después del episodio²¹. Los aumentos del hematocrito reflejaron una extravasación de hasta el 35% del volumen sanguíneo circulante en un plazo de 10 minutos. Un total de 46 pacientes con catéteres centrales o de arteria pulmonar colocados antes o poco después del inicio de la anafilaxia presentaron una disminución significativa de las presiones de llenado, excepto en 9 de 11 pacientes con cardiopatía que tenían presiones elevadas. Aun así, estos pacientes parecían necesitar una expansión de volumen para lograr una presión arterial estable. En un grupo de 6 pacientes con catéteres de arteria pulmonar, todos presentaron un aumento inicial de la presión pulmonar seguido de una disminución en los 10 minutos siguientes.

En una publicación de ocho reacciones anafilácticas con hipotensión estrechamente vigiladas, se observó que la hipotensión se precedió de una disminución de la presión arterial diastólica (lo que sugiere una reducción de la resistencia vascular sistémica) con taquicardia. Después de esto, el inicio de la hipotensión se acompañó en todos los casos de una bradicardia relativa. Es decir, en lugar de un aumento de la frecuencia cardíaca para compensar la disminución de la presión arterial, dicha frecuencia disminuyó a medida que bajaba la presión arterial²², lo que puede haberse debido a un reflejo neurocardiogénico, desencadenado por mecanorreceptores cardíacos, y aumentado por una concentración elevada de diversos mediadores que potencian este reflejo y que también se incrementan durante la anafilaxia. Sin embargo, la bradicardia también puede ser una característica inespecífica de varios tipos de shock hipovolémico/distributivo grave en animales despiertos. En estudios fisiológicos con mamíferos despiertos, se han identificado dos fases de respuesta a la hipovolemia, una fase inicial de mantenimiento de la presión arterial mediante taquicardia y constricción arteriolar periférica, seguida de una segunda fase con una hipovolemia más grave, caracterizada por bradicardia, reducción del tono arteriolar periférico y una disminución profunda de la presión arterial. Sin embargo, la bradicardia no se ha descrito en la anafilaxia bajo anestesia, en la que la taquicardia es la norma. Esto puede explicarse por la atenuación de los reflejos centrales que se produce bajo anestesia y por las distintas vías y dosis de los alérgenos.

La posición semisentada (esto es, con el tronco parcial o totalmente incorporado) se ha asociado con casos de anafilaxia mortal. El paso del decúbito supino a la posición semisentada reduce el retorno venoso al corazón y es probable que exacerbe todos los procesos fisiopatológicos implicados en la anafilaxia (reducción del retorno venoso, bradicardia intensa con mayor reducción del gasto cardíaco, isquemia miocárdica). Por tanto, mantener al paciente

en decúbito para maximizar el retorno venoso al corazón es un componente clave de la respuesta inicial a la anafilaxia.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS (FENOTIPOS)

Las reacciones alérgicas pueden adoptar formas muy variadas, desde reacciones alérgicas localizadas y sistémicas clínicamente leves (sólo cutáneas) a cuadros de anafilaxia grave potencialmente mortal. La definición de anafilaxia ([cuadro 13-1](#)) se basa en el concepto de reacción grave multisistémica. Esto tiene utilidad clínica, pues define la necesidad de una intervención urgente, aunque es algo artificial, porque el mismo proceso (activación de las células efectoras sistémicas desencadenada por el alérgeno) puede causar una reacción leve en unas ocasiones, pero una reacción potencialmente mortal en otras, incluso bajo condiciones controladas en el mismo individuo.

Las principales manifestaciones clínicas de la anafilaxia se resumen en la [tabla 13-3](#). De forma global las similitudes clínicas que comparten los pacientes de diversas series de casos publicadas son sorprendentes. Las manifestaciones más habituales son cutáneas, asociadas a características respiratorias, cardiovasculares y/o gastrointestinales. Las reacciones graves tienden a ser predominantemente cardiovasculares (hipotensivas) o respiratorias (hipoxémicas/ broncoespasmo), aunque algunos pacientes (alrededor del 30%) presentan ambas. Las reacciones desencadenadas por alimentos tienden a presentar síntomas respiratorios, lo que concuerda con los datos del Fatal Anaphylaxis Registry británico, donde en la mayoría de los fallecimientos desencadenados por alimentos había una afectación respiratoria³. Una edad más avanzada y una etiología farmacológica son factores de riesgo de reacciones graves; esto último puede estar relacionado con la administración por vía parenteral y/o con las rápidas características de absorción de las formulaciones farmacológicas orales, que provocan una exposición rápida a dosis altas de alérgeno¹⁸.

Hay excepciones a la presentación clínica prototípica de las características cutáneas asociadas a otra afectación orgánica. Por ejemplo, se puede producir un colapso cardiovascular con shock sin ningún síntoma cutáneo ni respiratorio. La falta de síntomas cutáneos, en especial urticaria, en los episodios graves también se ha observado en las reacciones mortales, y puede haber contribuido a la falta de diagnóstico y de un tratamiento apropiado. Incluso en las reacciones desencadenadas

TABLA 13-3 Signos y síntomas de anafilaxia: frecuencia de aparición*

Signos/síntomas	Porcentaje de casos [†]
Cutáneos	>90
Urticaria y angioedema	85-90
Rubefacción	45-55
Prurito sin exantema	2-5
Respiratorios	40-60
Disnea, sibilancia	45-50
Angioedema de las vías respiratorias altas	50-60
Rinitis	15-20
Mareo, síncope, hipotensión	30-35
Abdominales	
Náuseas, vómitos, diarrea, dolor de tipo calambre	25-30
Varios	
Cefalea	5-8
Dolor subesternal	4-6
Crisis comiciales	1-2

*Basada en una recopilación de 1.784 pacientes revisados en Lieberman P. Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. En: Middleton E y cols., eds. Allergy: principles and practice. 5.ª ed. St Louis: Mosby-Year Books; 1998:1079-1092.

[†]Los porcentajes son aproximados (v. texto).

por alimentos, los síntomas cutáneos están ausentes hasta en el 10% de las reacciones. Por tanto, en los episodios graves, las características cutáneas no siempre son evidentes y/o pueden pasarse por alto. En algunos casos, los síntomas cutáneos pueden haber estado ausentes por la incapacidad de que se manifiesten debido a una hipotensión intensa y a una reducción del flujo sanguíneo cutáneo. Los signos y síntomas de anafilaxia que se producen durante la anestesia pueden ser diferentes a los que se observan en episodios que tienen lugar fuera del quirófano. El colapso cardiovascular parece ser más frecuente en los episodios intraoperatorios que en los que se producen fuera del quirófano. Durante los episodios intraoperatorios, el colapso cardiovascular y el broncoespasmo son significativamente más frecuentes durante los episodios mediados por IgE que en los que no están mediados por IgE.

La anafilaxia se presenta con un patrón diferente de signos y síntomas en lactantes, con cambios conductuales frecuentes inespecíficos, como llanto, nerviosismo, irritabilidad y sobresaltos. Puede haber ronquera y disfonía con babeo y aumento de las secreciones, tos, estridor y asfíxia, así como congestión nasal y síntomas gastrointestinales (p. ej., regurgitación/vómitos en un plazo de minutos tras la ingestión de un alimento alergénico, expectoración, diarrea, o dolor de tipo cólico). Los niños con reacciones graves pueden presentar somnolencia, seguida de ausencia a estímulos externos y letargo. Pueden producirse crisis comiciales. En la exploración, se puede observar un pulso débil, palidez y diaforesis.

La anafilaxia se asocia de forma característica a una taquicardia compensadora que se produce en respuesta a una disminución del volumen vascular efectivo. Sin embargo, también se produce bradicardia, como se ha descrito en la sección sobre los mecanismos. En un estudio realizado con 21 adultos sanos con reacciones alérgicas sistémicas al veneno de insecto, la hipotensión se acompañaba siempre de una taquicardia inicial, seguida de una bradicardia relativa, que se produjo con el inicio de la hipotensión. En dos pacientes, esto fue lo suficientemente grave como para tener que administrar atropina²². También se produjo una depresión miocárdica con disminución del gasto cardíaco debido a una depresión contráctil, que persistió durante varios días. Las anomalías del ECG son la elevación del segmento ST, aplanamiento de las ondas T, inversión de las ondas T y arritmias (p. ej., por bloqueo cardíaco); también se produce una elevación de las enzimas cardíacas. Los mecanismos no se conocen con certeza, pero pueden incluir efectos de mediadores sobre el miocardio, espasmo coronario, ulceración de la placa (mediada quizá por mastocitos presentes en la vasculatura coronaria) y un flujo sanguíneo coronario escaso debido a la hipotensión y la hipoxemia.

La anafilaxia puede manifestarse de forma inhabitual, lo que dificulta el diagnóstico, sobre todo cuando el episodio no lo ha observado directamente un profesional sanitario. Se puede producir un síncope sin manifestaciones cutáneas o respiratorias, en ocasiones con una crisis comicial, sobre todo si el paciente está en bipedestación durante el episodio de hipotensión, lo que reduce aún más el flujo cerebral y aumenta el riesgo de crisis comicial por la hipoxia tisular cerebral. Esto se puede seguir de un período de confusión tras la crisis. En esta situación, si se pasan por alto los antecedentes de una probable exposición a alérgenos, suelen realizarse evaluaciones cardiovasculares y neurológicas innecesarias antes de establecer el diagnóstico de anafilaxia.

En pocas ocasiones, la anafilaxia puede causar una hemorragia suprarrenal y, por tanto, una hipotensión prolongada. Los episodios anafilácticos profundos con hipotensión pueden provocar también anomalías de la coagulación. En algunos contextos, también se deben identificar las coagulopatías coexistentes, como en las reacciones anafilácticas al veneno de serpientes y a sus antídotos (asociadas con una coagulopatía de consumo inducida por dicho veneno), así como en la anafilaxia a las mordeduras de sanguijuelas (efecto anticoagulante similar a la heparina por el contenido de la sanguijuela si se aplasta contra el cuerpo durante su retirada).

Un episodio anafiláctico puede parecer resolverse pero presentar una recrudescencia varias horas después. Esto suele denominarse «anafilaxia bifásica», pero también puede corresponder (y ser difícil de distinguir) a una anafilaxia prolongada con una respuesta temporal a la epinefrina. La incidencia exacta de las reacciones bifásicas no se conoce con certeza, y probablemente depende de la gravedad inicial de la reacción. Los episodios oscilan de leves a graves y se han descrito fallecimientos. Las tasas de reacción bifásica oscilan del 1% en grandes estudios globales, con una gravedad variable de las reacciones iniciales, al 20% en casos graves seleccionados (pacientes hospitalizados). En un gran estudio prospectivo, estos deterioros tardíos tratados con epinefrina se produjeron en 29 de 315 casos de anafilaxia (9,2%) y fueron más

frecuentes después de las reacciones que cursan inicialmente con hipotensión y en personas con enfermedad pulmonar preexistente. En total, 22 de los 29 casos de deterioro tardío (76%) se produjeron en un plazo de 4 horas del tratamiento inicial con epinefrina. De los siete casos restantes, dos fueron graves y se produjeron después de reacciones inicialmente graves, en un plazo de 10 horas¹⁸.

EVALUACIÓN DEL PACIENTE, DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de anafilaxia es clínico, basado en las características clínicas típicas descritas previamente. Sin embargo, para cualquier episodio de hipotensión/shock o de broncoespasmo/hipoxemia grave en el que la causa no sea evidente, se debería plantear un diagnóstico de anafilaxia e iniciar un tratamiento con epinefrina si existe una amenaza vital inmediata.

El diagnóstico diferencial de la anafilaxia se presenta en el [cuadro 13-3](#). En este se presentan, en primer, lugar las causas de la anafilaxia, seguidas de las afecciones que deberían tenerse en cuenta como diagnósticos alternativos. Este proceso debería comenzar con el médico que atiende al paciente durante el episodio agudo pues la documentación simultánea y cuidadosa de todas las características clínicas y la recopilación de las posibles exposiciones por parte del paciente, junto con su cronología, es importante para llegar a un diagnóstico correcto.

El médico debe plantearse en primer lugar cuál es la causa probable y la cronología de la exposición. Aunque algunas exposiciones son evidentes (p. ej., ingestión de alimento alergénico frecuente con aparición inmediata de síntomas de alergia oral, seguida de anafilaxia, inyección de un fármaco o picadura de insecto), otras pueden no serlo. Puede que la anafilaxia no comience hasta varias horas después de la ingestión de un AINE (lo que posiblemente se relacione con la producción de metabolitos) y de las inyecciones de anticuerpos monoclonales. Un retraso similar del comienzo de los síntomas se produce con las reacciones de alergia a alimentos desencadenadas por el alérgeno alfa-gal de la carne de mamíferos. En el caso de la anafilaxia sumativa, el alimento desencadenante por sí solo no provoca la anafilaxia, sino que esta solo comienza cuando existe un estrés físico adicional (generalmente, ejercicio físico, aunque este puede ser de intensidad moderada). En ocasiones, un desencadenante muy probable (en ocasiones conocido por causar anafilaxia con frecuencia, o un alérgeno conocido para ese paciente individual) puede motivar un diagnóstico de anafilaxia incluso cuando la reacción no es típica (v. [cuadro 13-1](#), criterios 2 y 3). Cuando no se puede identificar un desencadenante probable, cuando se sabe que el desencadenante se asocia a diagnósticos distintos a la anafilaxia (p. ej., ingestión de pescado y

Cuadro 13-3 Diagnóstico diferencial de la anafilaxia

ANAFILAXIA

Anafilaxia a agentes administrados de forma exógena
Factores físicos
Ejercicio
Frio, calor, luz solar
Idiopática

REACCIONES VASODEPRESORAS

Síndromes de rubefacción
Carcinoide
Menopausia
Clorpropamida, alcohol
Carcinoma medular de tiroides
Epilepsia autonómica

SÍNDROMES DE RESTAURANTE

Glutamato monosódico (GMS)
Sulfitos
Escombroidosis

OTRAS FORMAS DE SHOCK

Hemorrágico
Cardiogénico
Endotóxico

SÍNDROMES DE PRODUCCIÓN ENDÓGENA EXCESIVA DE HISTAMINA

Mastocitosis sistémica
Urticaria pigmentosa
Leucemia basófila
Leucemia promielocítica aguda (tretinoína)
Quiste hidatídico

ENFERMEDAD NO ORGÁNICA

Ataques de pánico
Estridor de Munchausen
Síndrome de disfunción de las cuerdas vocales
Globo histérico
Anafilaxia somatoforme indiferenciada

VARIOS

Angioedema hereditario
Anafilaxia por progesterona
Vasculitis urticarial
Feocromocitoma
Hiper-IgE, síndrome urticarial
Manifestaciones neurológicas (crisis comiciales, ictus)
Seudoanafilaxia
Síndrome del hombre rojo (vancomicina)
Síndrome de fuga capilar

escombroidosis, diversos fármacos y rubefacción, IECA y angioedema) y/o cuando la reacción es atípica, hay que valorar de forma cuidadosa los diagnósticos diferenciales.

Es probable que la afección más frecuente que simula la anafilaxia sea la reacción vasodepresora (síncope vasovagal), que se asocia con vasodilatación, bradicardia hipotensión y pérdida del conocimiento. Suele deberse a un acontecimiento amenazante o a un trauma emocional. La bradicardia y la ausencia de manifestaciones cutáneas suelen utilizarse para distinguir estos episodios, pero, como se ha indicado antes, la bradicardia es también una característica de la anafilaxia con hipotensión, y las características cutáneas pueden no ser evidentes durante la anafilaxia.

También es importante identificar las entidades que pueden provocar rubefacción. La rubefacción es un fenómeno frecuente y se puede deber a diversos agentes, como la niacina, nicotina, catecolaminas, IECA y alcohol (con o sin fármacos asociados). La rubefacción también se asocia con la ingestión de alimentos especiados que contienen capsaicina, el síndrome carcinoide, tumores pancreáticos, carcinoma medular de tiroides, hipoglucemia, rosácea, feocromocitoma, menopausia, epilepsia autonómica, ataques de pánico y mastocitosis sistémica. Varios síndromes postprandiales (síndromes de restaurante) similares a la anafilaxia se han atribuido a la ingestión de glutamato monosódico (GMS), sulfitos o histamina. La ingestión de GMS puede causar dolor torácico, quemazón facial, rubefacción, parestesias, diaforesis, cefalea, palpitaciones, náuseas y vómitos. Los niños pueden presentar temblores y escalofríos, irritabilidad, gritos y delirio. La aparición de estos síntomas se ha denominado «síndrome del restaurante chino». El mecanismo se desconoce, pero se cree que el GMS provoca una acetilcolinosis transitoria. Alrededor del 15-20% de la población general parece ser sensible a dosis bajas de GMS, pero las reacciones pueden producirse en cualquier persona si la dosis es lo bastante grande. La escombroidosis debida a la ingestión de histamina y de otras aminas biogénicas que se acumulan en el pescado en descomposición también provoca rubefacción asociada a otros signos y síntomas típicos como urticaria, angioedema, náuseas, vómitos, diarrea, sibilancias e hipotensión.

Algunas enfermedades no orgánicas pueden simular una anafilaxia. Estos episodios pueden ser involuntarios, como en los ataques de pánico, la anafilaxia somatoforme indiferenciada, el síndrome de disfunción de las cuerdas vocales y el estridor de Munchausen. Los ataques de pánico se acompañan de taquicardia, rubefacción, síntomas GI y disnea. El síndrome de disfunción de las cuerdas vocales se debe a una aducción involuntaria de dichas cuerdas que ocluye la abertura glótica. Una aproximación de las cuerdas vocales falsas produce obstrucción tanto en inspiración como en espiración; el paciente no es consciente del proceso. El término «estridor de Munchausen» se acuñó para describir a los pacientes que aducen voluntariamente sus cuerdas vocales y que consultan en el servicio de urgencias con manifestaciones autoinducidas de edema laríngeo. Esta entidad se produce en personas con trastornos psicológicos y puede distinguirse del síndrome de disfunción de las cuerdas vocales mediante laringoscopia durante el episodio agudo. Además, las personas con estridor de Munchausen pueden distraerse de su aducción de las cuerdas vocales pidiéndoles que realicen maniobras como la tos. El término de «anafilaxia somatoforme indiferenciada» se utiliza para describir a los pacientes que presentan manifestaciones que simulan una anafilaxia idiopática, pero que carecen de signos objetivos de confirmación, que no responden al tratamiento y que presentan signos psicológicos de un trastorno somatoforme indiferenciado.

Otras entidades incluidas tradicionalmente en el diagnóstico diferencial de la anafilaxia son el angioedema hereditario, la anafilaxia por progesterona, la anafilaxia asociada con urticaria recidivante y crónica, el feocromocitoma, trastornos neurológicos, cuerpos extraños traqueales, síndrome pseudoanafiláctico que se produce tras la administración de penicilina-procaína y el síndrome de hombre rojo, que a menudo se produce tras la administración de vancomicina. El angioedema hereditario puede causar edema laríngeo, dolor abdominal y un exantema eritematoso que puede confundirse con la urticaria, aunque estas dos entidades suelen diferenciarse sin dificultad.

Pruebas de laboratorio

En algunos pacientes, las evaluaciones de laboratorio pueden ayudar a establecer el diagnóstico de anafilaxia o a descartar otras afecciones. La triptasa sérica de los mastocitos (MCT) es el único análisis disponible de forma generalizada utilizado para confirmar el diagnóstico de anafilaxia. Casi todos los mastocitos humanos contienen triptasas preformadas en sus gránulos; los basófilos humanos también tienen pequeñas cantidades. La triptasa sérica es específica de estas

células y se libera durante la anafilaxia. El incremento de las concentraciones séricas de MCT observado durante un episodio anafiláctico proviene de la β -triptasa madura almacenada en los gránulos de los mastocitos, aunque el único análisis disponible de forma generalizada mide la triptasa total. La triptasa total se ve afectada por la liberación basal de triptasa secretada constitutivamente (una mezcla de α - y β -protriptasa). La MCT alcanza su máximo 60-90 minutos después del inicio de la anafilaxia y persiste más tiempo que la concentración plasmática de histamina. En algunos casos, una cifra de MCT muy alta observada en una única muestra tomada durante una reacción puede confirmar el diagnóstico de anafilaxia, pero se requiere una muestra repetida varias semanas después para descartar un diagnóstico de mastocitosis, que puede causar concentraciones muy altas de MCT.

Una estrategia de una única muestra de MCT es menos sensible que un método de muestreo múltiple en tres momentos: primera evaluación, 1 hora después y 3-4 horas después (o el día siguiente). La MCT es relativamente estable a lo largo del tiempo en una persona que no tenga anafilaxia; el muestreo seriado puede detectar un valor máximo que de otro modo se pasaría por alto con una única muestra y también detecta los cambios significativos a lo largo del tiempo en un individuo, en ocasiones en el rango normal que se utiliza para una única determinación. Se han usado varias estrategias y hay que tener un cierto cuidado, porque la especificidad del muestreo múltiple de MCT (si es negativo en otras enfermedades críticas) no se ha definido. Además, esta estrategia es cara y es probable que solo se requiera cuando hay dudas clínicas sobre el diagnóstico²³.

En ocasiones, también es beneficioso obtener suero para el análisis de IgE específica frente a antígenos sospechosos (IgE específica, IgEe). Por ejemplo, la confirmación de la presencia de IgEe frente a un veneno de insecto implicado en un episodio anafiláctico puede orientar la decisión posterior de comenzar la inmunoterapia anti-veneno y la elección del extracto de veneno. Sin embargo, por lo general, es probable que lo mejor sea diferir el análisis de IgEe hasta el seguimiento posterior a un episodio agudo, cuando se hayan identificado los posibles alérgenos mediante una anamnesis detallada, para la realización de las pruebas adecuadas que sean precisas. En algunos casos, las pruebas cutáneas son preferibles y más sensibles para la detección de IgEe. Sin embargo, las respuestas cutáneas a alérgenos suelen suprimirse después de la anafilaxia, por lo que las pruebas cutáneas para IgEe deberían diferirse hasta varias semanas después de la reacción aguda. Lo que es más importante, el análisis de IgEe es inespecífico porque muchas personas tienen IgEe detectable sin antecedentes de anafilaxia; los resultados del análisis deberían interpretarse en el contexto adecuado por un alergólogo antes de utilizar el resultado para orientar los tratamientos y estrategias de evitación de alérgenos posteriores.

TRATAMIENTO

Las reacciones potencialmente mortales se producen a menudo en respuesta a la exposición accidental o a la administración de fármacos por médicos que no suelen tratar este trastorno. El resultado de una reanimación satisfactoria se tendrá que determinar a menudo mucho antes de que el paciente llegue al servicio de urgencias o a una unidad de cuidados intensivos dotada de un personal muy experimentado. Una estrategia sencilla y fácil de seguir asociada a un plan de tratamiento urgente de la anafilaxia de una única página (guardado junto a los fármacos de reanimación) puede ser de ayuda. Un ejemplo de esto es el Australian Prescriber Anaphylaxis Wallchart, disponible en <http://www.australianprescriber.com/magazine/34/4/artid/1210>.

La evidencia de grado alto para orientar el tratamiento urgente de la anafilaxia es escasa, pero existe un consenso general acerca de que los aspectos fundamentales son los siguientes²:

1. Soporte vital básico (soporte de la vía respiratoria, soporte ventilatorio y compresiones torácicas externas en caso de parada cardíaca).
2. Decúbito supino para evitar una reducción perjudicial del retorno venoso al corazón.
3. Administración precoz de epinefrina, que antagoniza fisiológicamente la mayoría de las manifestaciones fisiopatológicas de la anafilaxia.
4. Si la presión arterial es baja, reanimación con líquidos intravenosos (volumen) para mejorar el retorno venoso al corazón.

Epinefrina

La epinefrina intramuscular (i.m.) en dosis de 0,01 mg/kg (máx., 0,6 mg) es una opción de primera línea adecuada, incluso cuando el paciente ya tiene una vía intravenosa (i.v.). Esta dosis puede

repetirse cada 5 minutos si la respuesta es inadecuada. Cuando se administra precozmente antes del inicio del shock, la absorción sistémica de epinefrina i.m. es rápida y se observa un efecto en minutos, lo que a menudo permite prescindir de tratamientos adicionales. A esta dosis, también es muy segura y se toleran relativamente los errores posológicos. En cambio, la administración de bolos i.v. de epinefrina es menos segura y, en manos inexpertas, una posología incorrecta se ha asociado a acontecimientos adversos graves, como edema agudo de pulmón, arritmias ventriculares, hemorragia intracerebral y fallecimiento. Por consiguiente, nosotros preferimos reservar la administración de bolos i.v. de epinefrina para la parada cardíaca, en cuyo caso la posología estándar para parada cardíaca (1 mg en bolo i.v. aproximadamente cada 3 minutos) es adecuada.

Sin embargo, en la anafilaxia grave, una hipoperfusión muscular puede provocar una absorción lenta de la epinefrina a la circulación. Además, pueden requerirse concentraciones séricas relativamente altas de epinefrina para lograr un efecto terapéutico adecuado en la anafilaxia grave, donde existe una vasodilatación marcada. Cuando un paciente presenta un shock grave o no ha respondido a una dosis inicial de epinefrina, puede requerir una infusión intravenosa de epinefrina, que puede ajustarse para lograr el equilibrio deseado entre eficacia y efectos adversos. En particular, en cuanto se logre una presión arterial adecuada, la infusión puede reducirse para evitar un incremento excesivo de dicha presión. Se dispone de varias pautas de infusión que se han diseñado para obtener una respuesta rápida a la anafilaxia. Un ejemplo para los médicos que no dispongan de una bomba de infusión se presenta en la Australian Prescriber Wallchart, donde se emplea 1 mg de epinefrina y una bolsa de 1 litro de suero salino. En el contexto de la asistencia a pacientes críticos, se pueden utilizar infusiones más concentradas. Un método consiste en utilizar 1 mg en 100 ml, comenzando a 0,5-1 ml/kg por hora, ajustando la dosis a la respuesta²². Esto proporciona una respuesta bastante rápida y suficiente epinefrina para completar el tratamiento de la mayoría de las reacciones, en comparación con infusiones más concentradas, que se administran a ritmos de infusión bajos durante períodos más largos de tiempo.

Con independencia de qué protocolo se utilice, se debe señalar que:

1. Suele haber un intervalo de 5-10 minutos desde que se modifica el ritmo de infusión de epinefrina hasta que se logra la nueva concentración sérica de «estado estacionario» de epinefrina; por tanto, si el ritmo de infusión se incrementa rápidamente para contrarrestar las alteraciones potencialmente mortales, hay que tener cuidado con la posible transición diferida y rápida de unas concentraciones séricas terapéuticas a otras tóxicas.
2. La taquicardia, palidez, diaforesis y taquiarritmia en el contexto de una presión arterial normal o aumentada son indicativas de la toxicidad de la epinefrina, por lo que el ritmo de infusión debe reducirse.
3. Después de 30-60 minutos, una reacción suele empezar a resolverse. Es adecuado comenzar a reducir el ritmo de infusión en este momento (p. ej., disminuirlo a la mitad), porque a medida que la reacción cede, una concentración sérica previamente terapéutica puede causar efectos tóxicos.
4. Una vez que la reacción se ha resuelto clínicamente por completo y se mantiene así después de haber reducido el ritmo de infusión a la mitad, puede que se deba continuar la infusión durante 1-2 horas (o más) mientras la reacción continúa remitiendo.

Reanimación con líquidos intravenosos (volumen)

En caso de hipotensión, una reanimación energética con líquidos (volumen) mediante cristaloideos isotónicos (suero salino isotónico o solución de Hartman) es un componente crucial del tratamiento. Una vía intravenosa de gran calibre (16 G en adultos) facilitará esto. Hay que comenzar con 20 ml/kg inicialmente en 2-3 minutos, administrada a presión. Esta dosis se repite de nuevo si es necesario. Como se ha señalado antes, los estudios en seres humanos que han monitorizado los cambios del hematocrito han demostrado que puede producirse una extravasación de hasta un 35% del volumen sanguíneo circulante en los primeros 10 minutos; en raras ocasiones, se han necesitado grandes volúmenes de cristaloides isotónicos, del orden de 50 ml/kg en los primeros 30 minutos. Hay que advertir que la reanimación con volumen se utiliza para tratar el shock distributivo/hipovolémico; si el paciente no está hipotenso o presenta una sobrecarga de volumen (p. ej., distensión de las venas del cuello), la reanimación energética con líquidos puede ser perjudicial.

Otras medidas

- *Obstrucción de la vía respiratoria alta*: además de la epinefrina parenteral, hay que administrar epinefrina nebulizada (5 mg/kg mediante nebulizador con oxígeno al máximo flujo). En casos excepcionales, puede necesitarse una intubación o una cricotirotomía con aguja/vía aérea quirúrgica.
- *Broncoespasmo grave*: además de la epinefrina parenteral, hay que administrar salbutamol (albuterol) mediante nebulizador o inhalador, aplicado directamente en un circuito de ventilación (en pacientes intubados). Debido al solapamiento diagnóstico del broncoespasmo grave en este contexto con el asma y la respuesta beneficiosa conocida del asma a los corticoides, también debería plantearse un tratamiento con estos fármacos.
- *Hipotensión persistente/shock*: la atropina intravenosa puede ser necesaria para tratar una bradicardia profunda, pero será poco útil si el estatus hídrico no se corrige. Algunos pacientes pueden tener una vasodilatación profunda, por lo que puede ser necesario administrar un vasoconstrictor selectivo (p. ej., metaraminol, vasopresina) si la presión arterial se mantiene baja a pesar de las medidas citadas previamente. Además, dado que algunos pacientes tienen una depresión miocárdica profunda, pero reversible, puede plantearse la realización de una evaluación ecocardiográfica urgente a la cabecera del paciente, el uso de glucagón/inotropos inhibidores de la fosfodiesterasa (sobre todo si están tomando β -bloqueantes) y soporte circulatorio mecánico.
- *Síntomas cutáneos persistentes (prurito)*: tratamiento sintomático con un antihistamínico oral no sedante. No hay evidencia de que los antihistamínicos tengan ningún efecto beneficioso aparte del alivio de los síntomas cutáneos (que suelen responder a la epinefrina en cualquier caso). En cambio, hay evidencia de que el uso de antihistamínicos parenterales puede ser perjudicial, al causar hipotensión en pacientes que no han recibido epinefrina.

Monitorización

Aunque la mayoría de las reacciones responderán enseguida a una única dosis de epinefrina, en las reacciones graves (hipotensión o hipoxemia) alrededor del 40% requerirá dosis múltiples¹⁸. Por tanto, se requiere una monitorización estrecha después del tratamiento inicial. Los pacientes que requieran medidas de reanimación continuas pueden tener que ingresar en cuidados intensivos. Debido al riesgo de deterioro tardío o de reacción bifásica, se debería plantear un período prolongado de observación. Un período de 4 horas de observación después de la última dosis de epinefrina permitirá detectar la mayoría de las recidivas tardías significativas; sin embargo, para los pacientes con reacciones inicialmente graves, se recomienda un período de al menos 10 horas de observación². Esto también puede ser apropiado para los niños que requieran más de una dosis de epinefrina i.m., pues se ha observado que esto es un factor de riesgo de reacciones bifásicas diferidas.

TRATAMIENTO CONTINUO Y DERIVACIÓN

A todas las personas que presenten anafilaxia y que tengan riesgo de una exposición accidental repetida se les debería prescribir un dispositivo autoinyector de epinefrina antes del alta hospitalaria. Es obligatorio enseñar al paciente a utilizar el dispositivo, debido a una alta incidencia de uso inadecuado, causante de que no se administre la inyección. La literatura no coincide sobre cuál debería ser el número de dispositivos prescritos. Algunos profesionales sanitarios recomiendan al menos dos, por si el primero falla, o si se produce una respuesta subóptima a la primera inyección. Sin embargo, tal vez el consejo más importante sea la recomendación de contactar enseguida con los servicios médicos de urgencias, pues la anafilaxia refractaria requerirá una intervención médica intensiva, que no se puede llevar a cabo en el contexto extrahospitalario. Esta recomendación se basa en datos de peso, pues alrededor del 33% de los fallecimientos se producen a pesar de haber administrado una primera dosis de adrenalina en el momento adecuado.

Se debería proporcionar a los pacientes un plan de tratamiento o de acción (p. ej., de: <http://www.allergy.org.au/health-professionals/anaphylaxis-resources/ascia-action-plan-for-anaphylaxis>).

Los casos de anafilaxia mortal son infrecuentes, pero impredecibles. Por tanto, es difícil identificar a las personas que presentan el máximo riesgo de reacciones graves. Entre los factores de riesgo, se incluyen:

- *Dosis de exposición*: cuanto mayor es la exposición, más grave es la reacción alérgica resultante.
- *Conductas de riesgo*: se consideran importantes en los adolescentes y adultos jóvenes, en quienes puede haber problemas para el cumplimiento de la evitación dietética y para llevar autoinyectores de epinefrina.
- *Asma*: aunque el asma es muy frecuente (hasta el 50% de los niños con alergia alimentaria tienen asma) la inmensa mayoría de los asmáticos nunca tendrán una anafilaxia grave; por tanto, el valor predictivo del asma para la anafilaxia grave es bajo. Sin embargo, el asma mal controlada puede contribuir a la gravedad de la reacción y se ha asociado con fallecimientos pediátricos por anafilaxia. Por tanto, es importante optimizar el tratamiento del asma y el control de los síntomas.
- *Administración diferida de epinefrina de rescate o de otros tratamientos médicos*: esto subraya la necesidad de contactar pronto con los servicios médicos de urgencia.
- *Presencia de cofactores*: los datos de los registros de anafilaxia y de los estudios de inmunoterapia han mostrado que la exposición a alérgenos que se produce junto con cofactores (como el ejercicio, la ingesta de alcohol, el uso de fármacos antihipertensivos y/o de antiinflamatorios no esteroideos) puede aumentar la gravedad de los síntomas. Cuando sea posible, se debería minimizar la exposición a estos cofactores en los casos donde se hayan identificado como factor de riesgo en reacciones previas. Aunque algunos fármacos, como los β -bloqueantes y los IECA se han asociado de forma anecdótica con casos de anafilaxia grave, estos fármacos también han demostrado una reducción de la mortalidad en la hipertensión, las cardiopatías y el ictus. Por tanto, cualquier decisión de interrumpirlos o de usar un sustituto requiere evaluar de forma muy cuidadosa estos riesgos y beneficios contrapuestos.
- *Gravedad de las reacciones previas*: en el caso de la alergia al veneno de insectos, la gravedad de las reacciones previas tiende a predecir la máxima gravedad de las reacciones posteriores. Sin embargo, como se ha indicado previamente esto no parece ser fiable para otras formas de alergia.

Cuando el ejercicio puede haber contribuido a un episodio de alergia a alimentos, se debería aconsejar a las personas afectadas que no realicen ejercicio durante 4 horas después de la ingestión.

Hay que destacar que el grado de sensibilización (demostrado mediante pruebas cutáneas de alergia o análisis de sangre para determinar la IgE específica de alérgeno) no predice de forma fiable la gravedad futura de las reacciones, al igual que tampoco lo hacen los antecedentes de anafilaxia. Ha surgido evidencia de que las personas con IgE específica a ciertas proteínas de transferencia de lípidos (tanto en alimentos como en el polen) pueden tener un riesgo mayor de reacciones graves. Los análisis para esta IgE debería orientarlos un alergólogo.

Para orientar en cierta medida a los profesionales sanitarios, la Academia Europea de Asma e Inmunología Clínica sugiere seis indicaciones absolutas para proporcionar autoinyectores de epinefrina:

1. Anafilaxia previa a alimentos, látex, aeroalérgenos (p. ej., animales u otros desencadenantes inevitables).
2. Anafilaxia inducida por el ejercicio.
3. Anafilaxia idiopática previa.
4. Asma persistente inestable o moderada-grave coexistente con alergia alimentaria.
5. Alergia a venenos en adultos con reacciones sistémicas previas que no estén recibiendo inmunoterapia anti-veneno.
6. Trastorno subyacente de los mastocitos y cualquier reacción sistémica previa.

Cuando un episodio se produce en un paciente con alergia conocida, puede que no sea necesario derivarle a un especialista para su evaluación y realización de pruebas. La derivación urgente es apropiada en las siguientes situaciones:

- No existe un desencadenante claro para la anafilaxia.
- Primera presentación de la alergia alimentaria en forma de anafilaxia, para poder proporcionar consejos dietéticos apropiados (incluida una valoración de los posibles alérgenos con reactividad cruzada) junto con estrategias de soporte.

- Características sugestivas de una patología subyacente que contribuya al cuadro, como la mastocitosis.

La derivación también debería acelerarse cuando pueda plantearse el uso de la inmunoterapia para evitar la anafilaxia subsiguiente. Esto se aplica a la mayoría de los cuadros de anafilaxia por veneno de insectos y a algunos casos debidos a fármacos, donde no se dispone de un fármaco alternativo. Para algunas alergias a alimentos, puede que en algunos centros se disponga de programas de investigación de inmunoterapia experimental como alternativa para usarla en el paciente.

CONCLUSIONES

A pesar de un aumento significativo de las hospitalizaciones debidas a la anafilaxia en los últimos 20 años, la tasa de anafilaxia mortal no ha aumentado y se mantiene en cifras muy bajas. Sin embargo, aunque la anafilaxia mortal es infrecuente a nivel poblacional, también es impredecible y, en las personas con riesgo de anafilaxia grave, el riesgo es mayor y contribuye a crear ansiedad y restricciones sociales que influyen significativamente en los parámetros de calidad de vida. El tratamiento de la anafilaxia aguda debería seguir una estrategia sencilla y estructurada, basada en la epinefrina, la reanimación con líquidos intravenosos (volumen) y las medidas de soporte vital estándar. El seguimiento es importante para reducir el riesgo de episodios repetidos; los médicos de familia y generales desempeñan un papel importante en la identificación de alérgenos y la reducción del riesgo mediante una anamnesis cuidadosa, la provisión de autoinyectores de epinefrina y de un plan de acción, así como la educación del paciente. La derivación a los especialistas puede ayudar con estos aspectos, en particular con la identificación de los alérgenos, las estrategias de evitación y la colaboración con el tratamiento de las enfermedades concurrentes, así como proporcionando acceso a la inmunoterapia en los casos donde sea apropiada. Nuestra capacidad de predecir cuáles son las personas con mayor riesgo de reacciones graves es limitada, y esta sigue siendo la mayor dificultad a la hora de mejorar el tratamiento y el pronóstico de los pacientes. Se están investigando los mecanismos que predisponen a una anafilaxia grave, con la esperanza de que la estratificación del riesgo de los pacientes sea una estrategia terapéutica realista en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56(9):813-24.
2. *Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 2011;4(2):13-37.
3. *Turner PJ, Gowland MH, Sharma V, et al. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: an analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992-2012. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(4):956-63.
4. *Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(2):434-42.
5. Leone R, Conforti A, Venegoni M, et al. Drug induced anaphylaxis: case/non-case study based on Italian pharmacovigilance database. *Drug Saf* 2005;28:547-56.
6. Hetner D, Casdell SM. Latex allergy: an update. *Anesth Analg* 2003;96:1219-29.
7. Mertes P, Laxenaire M, Lienhart A, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: guidelines for clinical practice. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2005;15:91-101.
8. Mertes PM, Alla F, Trechot P, et al. Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:366-73.
9. Cochran ST. Anaphylactoid reactions to radiocontrast media. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005;5:28-31.
10. Moffitt JE, Golden D, Reisman R, et al. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:869-86.
11. Palmer K, Burks W. Current developments in peanut allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:202-6.
12. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:S470-5.
13. Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Morisset M, et al. The food anaphylaxis vigilance network in France. *Allergy Clin Immunol Int* 2003;15:155-9.
14. Ebo D, Bosmans J, Couttenye M, et al. Hemodialysis-associated anaphylaxis and anaphylactoid reactions. *Allergy* 2006;61:211-20.
15. Webb L, Lieberman P. Anaphylaxis: a review of 601 cases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:39-43.
16. Pichler WJ. Adverse side effects to biological agents. *Allergy* 2006;61:912-20.
17. Paola C, Mauriziob B, Mariangelec M, et al. Hypersensitivity reactions to biological agents with special emphasis on tumor necrosis factor alpha antagonists. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:393-403.
18. *Brown SGA, Stone SF, Fatovich DM, et al. Anaphylaxis: clinical patterns, mediator release, and severity. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(5):1141-9.
19. *Stone SF, Bosco A, Jones A, et al. Genomic responses during acute human anaphylaxis are characterized by upregulation of innate inflammatory gene networks. *PLoS ONE* 2014;9(7):e101409.

20. *Vadas P, Gold M, Perelman B, et al. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *N Engl J Med* 2008;358(1):28-35.
21. *Fisher MM. Clinical observations on the pathophysiology and treatment of anaphylactic cardiovascular collapse. *Anaesth Intensive Care* 1986;14(1):17-21.
22. *Brown SGA, Blackman KE, Stenlake V, et al. Insect sting anaphylaxis; prospective evaluation of treatment with intravenous adrenaline and volume resuscitation. *Emerg Med J* 2004;21(2):149-54.
23. *Brown SGA, Stone SF. Laboratory diagnosis of acute anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2011;41(12):1660-2.

La bibliografía clave está precedida de un asterisco.

Alergia ocupacional

Catherine Lemière y Olivier Vandenplas

ESQUEMA DEL CAPÍTULO

<p>INTRODUCCIÓN Y DEFINICIONES</p> <p>Asma ocupacional Rinitis ocupacional</p> <p>PERSPECTIVA HISTÓRICA</p> <p>EPIDEMIOLOGÍA</p> <p>PATOGENIA Y ETIOLOGÍA</p> <p>Agentes causantes de asma y rinitis ocupacionales</p> <p>Fisiopatología</p> <ul style="list-style-type: none"> Immunológica, mediada por IgE Immunológica, no mediada por IgE <p>Factores de riesgo</p> <ul style="list-style-type: none"> Factores de riesgo ambientales Factores de riesgo individuales <p>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS</p>	<p>EVALUACIÓN DEL PACIENTE, DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL</p> <p>Evaluación del paciente y diagnóstico</p> <ul style="list-style-type: none"> Anamnesis Monitorización seriada del flujo espiratorio máximo Pruebas inmunológicas Mediciones no invasivas de la inflamación de la vía respiratoria <p>Diagnóstico diferencial</p> <p>RESULTADOS Y TRATAMIENTO</p> <p>PREVENCIÓN</p> <p>IMPACTO SOCIOECONÓMICO Y ASPECTOS MEDICOLEGALES</p> <p>ANAFILAXIA RELACIONADA CON EL TRABAJO</p> <p>CONCLUSIONES</p>
---	---

CONCEPTOS CLAVE

- Las enfermedades respiratorias alérgicas de causa ocupacional constituyen un problema de salud pública debido a su elevada prevalencia y a sus consecuencias sobre la salud respiratoria y sus costes socioeconómicos a largo plazo tanto para el trabajador afectado como para la sociedad en su conjunto.
- La evaluación del asma ocupacional (AO) y de la rinitis ocupacional (RO) está indicada en todos los trabajadores cuyos síntomas de asma y/o rinitis aparecen o empeoran en relación con su entorno laboral.
- El diagnóstico de AO y RO debería establecerse con el máximo nivel de precisión, realizando una investigación exhaustiva para evitar costes socioeconómicos injustificados.
- La evitación completa del agente causal sigue siendo el método recomendado de tratamiento, porque la información disponible indica que la reducción de la exposición es una opción terapéutica menos beneficiosa.
- La exposición continuada al agente causal producirá una morbilidad respiratoria considerable a largo plazo, porque se asocia con una tasa baja de recuperación, sobre todo cuando el diagnóstico se retrasa.
- La prevención primaria debería dirigirse a la reducción de la exposición a niveles inferiores a los que se sabe que inducen la aparición de asma en todos los trabajadores, con independencia de su susceptibilidad individual.

INTRODUCCIÓN Y DEFINICIONES

Asma ocupacional

En la última década, se ha reconocido de forma creciente que el asma relacionada con el trabajo es un problema de salud pública importante debido a su prevalencia elevada y a su carga para la sociedad. El *asma relacionada con el trabajo* es un término amplio que indica que el asma es

RESUMEN

El asma ocupacional (AO) y la rinitis ocupacional (RO) son enfermedades respiratorias ocupacionales prevalentes que a menudo no se diagnostican. Su diagnóstico requiere una evaluación exhaustiva, con una anamnesis meticulosa, pruebas de función respiratoria y la determinación de los marcadores inflamatorios (cuando sea posible) para demostrar la relación entre la aparición del asma y la exposición a un agente específico en el lugar de trabajo. Más de 400 agentes ocupacionales de muchos puestos laborales diferentes pueden inducir AO o RO. Aunque la reacción a muchos agentes de alto peso molecular (APM) está mediada por IgE, muchos aspectos de la fisiopatología del AO y de la RO aún no se conocen con detalle, sobre todo para el AO o la RO inducida por agentes de bajo peso molecular (BPM). La evitación completa y definitiva de la exposición al agente causal sigue siendo el tratamiento óptimo para el AO alérgica. Aunque la reducción de la exposición al agente causal del AO puede ser una alternativa, esta opción se asocia con una menor probabilidad de mejoría del asma y con un mayor riesgo de empeoramiento del asma. La detección precoz de los casos de AO se asocia con un mejor pronóstico de la enfermedad. Las estrategias para la prevención primaria y secundaria deben mejorarse para reducir la prevalencia y mejorar el pronóstico del AO. Un diagnóstico precoz y preciso es crucial, debido a las graves consecuencias sociales y económicas del AO para el paciente.

PALABRAS CLAVE

Agentes de alto peso molecular
Agentes de bajo peso molecular
Asma ocupacional
Flujo espiratorio máximo
Óxido nítrico exhalado
Pruebas de provocación inhalatoria específicas
Recuentos de eosinófilos en el esputo
Rinitis ocupacional

causada o agravada por el lugar de trabajo. El asma relacionada con el trabajo engloba el asma ocupacional (AO), que es el asma causada por un agente específico del lugar de trabajo, y el *asma exacerbada por el trabajo* (AET), que es el asma que empeora por estímulos inespecíficos del lugar de trabajo, pero que no son causados por este¹.

El asma ocupacional es una enfermedad que se caracteriza por inflamación de la vía respiratoria, una limitación variable del flujo aéreo e hiperreactividad bronquial debidas a causas y afecciones atribuibles a un entorno laboral particular y no a estímulos que se encuentran fuera del lugar de trabajo². El AO *inducida por sensibilizantes* se caracteriza por el desarrollo (después de un período de latencia) de hiperreactividad bronquial específica mediada por mecanismos inmunológicos contra un agente presente en el lugar de trabajo. Por el contrario, el asma inducida por irritantes (AII), también denominada «AO sin período de latencia» engloba un amplio espectro de presentaciones clínicas³. La forma más típica está representada por el síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias (RADS, de *reactive airways dysfunction syndrome*), que es un tipo de AO sin latencia y sensibilización inmunológica, que se produce después de una única exposición masiva a un irritante, con una lesión grave subsiguiente de la vía respiratoria, que da lugar a una inflamación persistente de la vía respiratoria y una hiperreactividad bronquial inespecífica (HRBI). En muchos casos, el inicio del asma es gradual y se produce después de una exposición repetida a dosis bajas de uno o más irritantes bronquiales. En consonancia con el foco de interés de este libro, que corresponde a las enfermedades alérgicas, el ámbito de este capítulo se ha restringido al AO inducida por sensibilizantes.

Rinitis ocupacional

La rinitis ocupacional (RO) se ha definido como una enfermedad inflamatoria nasal, que se caracteriza por síntomas intermitentes o persistentes (congestión nasal, estornudos, rinorrea, prurito) y/o una limitación variable del flujo aéreo y/o hipersecreción debida a causas y condiciones atribuibles a un entorno laboral particular y no a estímulos presentes fuera del lugar de trabajo⁴.

Al igual que sucede con el asma relacionada con el trabajo (fig. 14-1), el amplio espectro de los síndromes de rinitis relacionados con el entorno laboral puede subdividirse en las siguientes categorías: 1) RO alérgica, 2) RO no alérgica y 3) rinitis exacerbada por el trabajo.

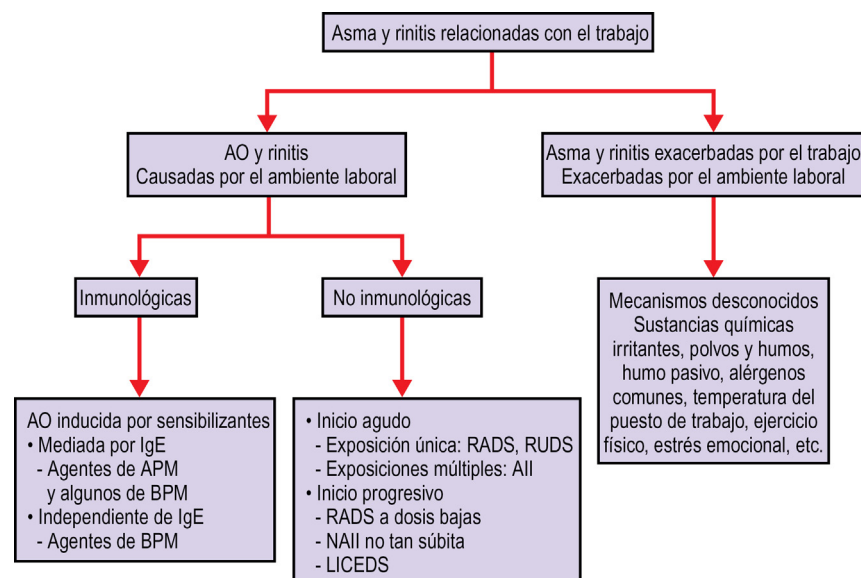


Figura 14-1 Clasificación del asma y la rinitis relacionadas con el trabajo. AII, asma inducida por irritantes; APM, alto peso molecular; BPM, bajo peso molecular; LICEDS, síndrome de disfunción por exposición crónica de baja intensidad; RADS, síndrome de disfunción de las vías respiratorias reactivas; RUDS, síndrome de disfunción de las vías respiratorias altas reactivas.

PERSPECTIVA HISTÓRICA

A principios del siglo XVIII, por primera vez, un capítulo completo de un tratado médico (*De morbis artificum diatriba*, de Bernardino Ramazzini) se dedicó a la enfermedad de «los tamizadores y medidores de cereal». Sin embargo, no fue hasta el siglo XIX y principios del siglo XX (cuando la industrialización progresiva exigía que el trabajo fuese realizado en interiores, a menudo en entornos con una ventilación insuficiente) cuando se describieron muchos agentes causantes de asma que se manejaban en el lugar de trabajo. Desde el principio, se señaló tanto a sustancias proteínicas como químicas. El asma inducido por diisocianato fue descrito por primera vez en 1951 por Fuchs y Valade. El interés por el asma en el lugar de trabajo surgió a partir de las investigaciones, el entusiasmo y la perspicacia del padre de la alergia clínica británica, el difunto Jack Pepys, quien, entre 1960 y 1980, describió numerosas causas de AO y sugirió utilizar la replicación experimental de la reacción asmática en un laboratorio hospitalario como forma de confirmar el diagnóstico. Este importante trabajo sirvió para redirigir la atención a la *reacción asmática tardía* (frecuente en el AO), que es la piedra angular de la fisiopatología del asma.

EPIDEMIOLOGÍA

Un análisis de datos agrupados de todos los estudios epidemiológicos publicados hasta 2007 indicó que el 17,6% de todos los casos de asma de inicio en la edad adulta son atribuibles a las exposiciones en el lugar de trabajo.

La información sobre la incidencia y prevalencia de la RO en la población general es muy escasa, aunque los estudios de trabajadores expuestos a agentes sensibilizantes indican que la RO es 2-4 veces más frecuente que el AO.

PATOGENIA Y ETIOLOGÍA

Agentes causantes de asma y rinitis ocupacionales

Los agentes del lugar de trabajo que se sabe que causan AO y RO mediadas por mecanismos inmunológicos suelen clasificarse en agentes de alto peso molecular (APM; masa molecular >10 kDa) y de bajo peso molecular (BPM; masa molecular <10 kDa). Los agentes de APM son (gluco)proteínas de origen vegetal y animal, mientras que los agentes de BPM son productos químicos reactivos, metales de transición y serrines de madera. Los agentes y ocupaciones implicados con más frecuencia se enumeran en la [tabla 14-1](#). Las principales diferencias entre los agentes de APM y BPM se resumen en la [tabla 14-2](#). Un gran número de sustancias (>400) utilizadas en el lugar de trabajo se han documentado como causas de AO y RO de mecanismo inmunológico (la lista puede consultarse en <http://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/asthme/Pages/asthme-professionnel.aspx>). Sin embargo, solo un número reducido de agentes, en concreto, la harina, isocianatos, látex, sales de persulfato, aldehídos, animales, serrines, metales y enzimas, son responsables de la gran mayoría de casos descritos en los países industrializados. No obstante, la distribución de los agentes causales puede variar entre las áreas geográficas, dependiendo del patrón de actividades industriales.

Los trabajadores de profesiones con las tasas de incidencia más elevadas de AO son los panaderos y pasteleros, otros procesadores de alimentos, pintores que emplean pintura en aerosol, peluqueros, trabajadores de la madera, profesionales sanitarios, limpiadores, granjeros, técnicos de laboratorio y soldadores. En los últimos años, en los estudios poblacionales realizados en varios países de todo el mundo se ha observado de forma constante que las actividades de limpieza se asociaban con un riesgo excesivo de asma y síntomas asmáticos relacionados con el trabajo. Los limpiadores industriales y domésticos están expuestos a una gran variedad de productos que contienen sustancias químicas irritantes (p. ej., detergentes, ácidos, álcalis, disolventes, compuestos quelantes), así como a algunas sustancias potencialmente sensibilizantes, como biocidas (p. ej., compuestos de amonio cuaternario, aldehídos, cloramina-T), etanolaminas, enzimas y guantes de látex.

Fisiopatología

La fisiopatología del AO y la RO inducida por sensibilizantes implica en la mayoría de los casos un mecanismo dependiente de la inmunoglobulina E (IgE), sobre todo para los agentes de APM, mientras que en la mayoría de los casos de AO inducida por agentes de BPM no se ha identificado la producción de anticuerpos IgE específicos o el aumento del número de receptores de IgE.

TABLA 14-1 Principales agentes causantes de asma ocupacional inmunológica

Agente		Trabajadores/profesiones de riesgo
Agentes de alto peso molecular		
Cereales (harina)	Trigo, centeno, cebada, trigo sarraceno	Molineros, panaderos, pasteleros
Látex	Guantes	Profesionales sanitarios, técnicos de laboratorio
Animales	Ratones, ratas, vacas, marisco	Trabajadores de laboratorio, granjeros, procesadores de marisco
Enzimas	α -Amilasa, maxatasa, alcalasa, papaína, bromelina, pancreatina	Fabricación de productos de panadería, panaderos, producción de detergentes, industria farmacéutica, industria alimentaria
Agentes de bajo peso molecular		
Isocianatos	Diisocianato de tolueno, difenil-diisocianato de metileno, diisocianato de hexametileno	Producción de poliuretano, industria del plástico, moldeado, pintores que emplean pintura en aerosol, instaladores de aislamientos
Metales	Cromo, níquel, cobalto, platino	Refinería del metal, producción de aleaciones metálicas, galvanizadores, soldadores
Biocidas	Aldehídos, compuestos del amonio cuaternario	Trabajadores sanitarios, limpiadores
Sales de persulfato	Blanqueadores capilares	Peluqueras
Anhídridos ácidos	Ácidos ftálico, trimelítico, maleico, tetraclorofáltico	Trabajadores de resinas epoxi
Tintes reactivos	Negro 5 reactivo, derivados de pirazonas, vinil sulfonas, carmín	Trabajadores del textil, trabajadores de la industria alimentaria
Acrilatos	Cianoacrilatos, metacrilatos, di y triacrilatos	Fabricación de adhesivos, materiales dentales y ortopédicos, escultura de uñas, tintas de impresión, pinturas y revestimientos
Serrín	Cedro rojo, iroko, obeche, roble	Trabajadores de aserraderos, carpinteros, fabricantes de armarios y muebles

TABLA 14-2 Principales diferencias entre los agentes de alto y bajo peso molecular causantes de asma ocupacional

Característica	Agentes de alto peso molecular	Agentes de bajo peso molecular
Naturaleza	(Glucoproteínas derivadas de plantas y animales)	Sustancias químicas muy reactivas, metales y serrines de madera
Mecanismos inmunológicos	Mediados por IgE	Inciertos; IgE específica para algunos agentes (p. ej., sales de platino, tintes reactivos, anhídridos ácidos)
Tipo de inflamación de la vía respiratoria	Eosinófilos	Eosinófilos y en ocasiones neutrófilos
Tipo de reacciones asmáticas	Inmediata y dual	A menudo tardía aislada y atípica
Trastornos asociados		
Rinoconjuntivitis	Frecuente (~90%)	Menos frecuente (~50%)
Dermatitis por contacto	Rara, pero puede producirse dermatitis por contacto con proteínas (p. ej., harina, marisco)	Puede producirse (p. ej., resinas epoxi, acrilatos, metales)
Urticaria y anafilaxis	Frecuente con algunos agentes (p. ej., látex)	Raras

IgE, inmunoglobulina E.

Inmunológica, mediada por IgE

La fisiopatología del AO inducida por agentes dependientes de IgE es similar a la del asma alérgica no relacionada con el trabajo. Los agentes de alto peso molecular (productos proteínicos, como proteínas de animales y harina) actúan como antígenos completos e inducen la producción de anticuerpos IgE específicos. Algunos agentes ocupacionales de BPM, como las sales de platino, anhídridos ácidos, tintes reactivos y algunos tipos de madera, también inducen anticuerpos IgE específicos, probablemente al actuar como haptenos y al unirse a proteínas para formar antígenos funcionales.

Inmunológica, no mediada por IgE

Muchos agentes químicos de BPM, como los isocianatos y el ácido plicático (el agente causante del asma por el cedro rojo occidental), provocan AO, pero no inducen siempre anticuerpos IgE específicos. La ausencia de anticuerpos IgE específicos frente a compuestos de BPM en las pruebas apropiadas puede deberse a la incapacidad técnica de identificar esos anticuerpos o a la existencia de otro mecanismo inmunológico, como las reacciones mediadas por células.

Factores de riesgo

Factores de riesgo ambientales

El AO y la RO se deben a la interacción compleja entre factores ambientales e individuales (fig. 14-2). La evidencia que respalda el papel de los factores de riesgo potenciales se resume en la tabla 14-3.

Nivel de exposición. La intensidad de la exposición a los agentes sensibilizantes es actualmente la mejor caracterizada y constituye el factor de riesgo ambiental más importante para el desarrollo de AO (tabla 14-3). El momento de la exposición también puede desempeñar un papel, porque la prevalencia del inicio de síntomas de asma relacionada con el trabajo es siempre mayor en el período precoz de la exposición a agentes ocupacionales, y los gradientes de exposición-respuesta están mejor documentados en los trabajadores que presentan esta clínica poco después del inicio de la exposición.

Tabaquismo y exposición a otros contaminantes. Varios estudios han sugerido que la exposición al humo de cigarrillos puede aumentar el riesgo de sensibilización mediada por IgE a algunos agentes de APM y de BPM (tabla 14-3), pero la evidencia que respalda una asociación entre el tabaquismo y el desarrollo de AO clínica aún es muy débil.

Cada vez hay más evidencia de que los contaminantes ambientales, como el ozono, dióxido de nitrógeno, humo del tabaco, partículas de combustión del diésel y endotoxina, pueden actuar como adyuvantes en las respuestas alérgicas a alérgenos inhalados habituales. Sin embargo, solo se dispone de una información limitada sobre el potencial de interacciones entre los contaminantes y los agentes sensibilizantes en el lugar de trabajo.

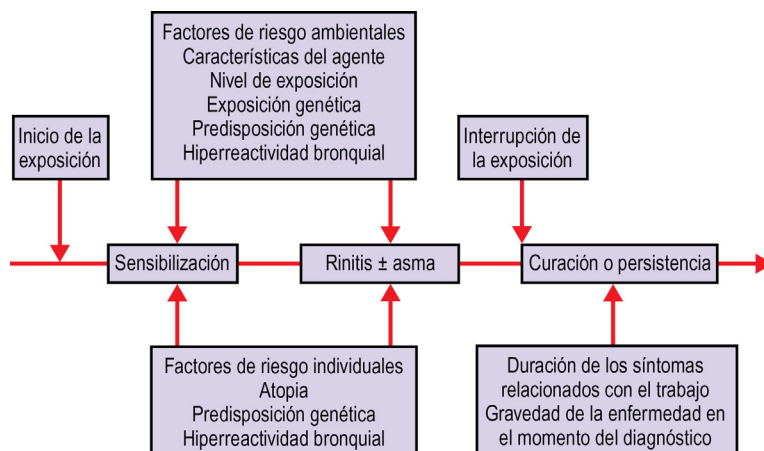


Figura 14-2 Esquema de la historia natural del asma y la rinitis ocupacionales.

TABLA 14-3 Resumen de los factores de riesgo potenciales para el desarrollo de asma ocupacional

Factor de riesgo	Evidencia	Agentes/contextos
Nivel de exposición elevado	Sólida	<i>Agentes de APM:</i> harina de trigo, α -amilasa, animales de laboratorio, enzimas de detergentes, alérgenos del cangrejo de las nieves <i>Agentes de BPM:</i> sales de platino, anhídridos ácidos Diisocianatos
	Moderada	Diisocianatos
Exposición cutánea	Débil	Diisocianatos
Fumar cigarrillos	Moderada	<i>Sensibilización por IgE:</i> animales de laboratorio, marisco, <i>Psyllium</i> , café verde, enzimas, anhídridos ácidos, platino, tintes reactivos <i>AO clínica:</i> animales de laboratorio, enzimas
	Débil	
Atopia	Sólida	<i>Agentes de APM:</i> harina, animales de laboratorio, látex, cangrejo de las nieves, enzimas de detergentes, α -amilasa <i>Agentes de BPM:</i> platino, anhídridos ácidos
	Débil	
Alelos HLA de clase II	Moderada	<i>Agentes de BPM:</i> diisocianato, cedro rojo, anhídridos ácidos, sales de platino <i>Agentes de APM:</i> animales de laboratorio, látex
IL-4RA (I50V) variante II	Débil	Diisocianatos
Enzimas antioxidantes	Moderada	Diisocianatos
Rinitis preexistente	Débil	Sensibilización por IgE a agentes de APM
Rinitis relacionada con el trabajo	Sólida	Desarrollo de asma en trabajadores con RO; desarrollo de AO en trabajadores con RO relacionada con animales de laboratorio
Reactividad bronquial inespecífica preexistente	Débil	Trabajadores expuestos a agentes de APM

AO, asma ocupacional; APM, alto peso molecular; BPM, bajo peso molecular; IgE, inmunoglobulina E; IL4RA, cadena α del receptor de interleucina-4; RO, rinitis ocupacional; TLR4, receptor tipo Toll 4.

Factores de riesgo individuales

Atopia. Se ha demostrado de forma constante que la atopia es un factor de riesgo importante del huésped para el desarrollo de sensibilización mediada por IgE, AO y RO por agentes de APM (tabla 14-3), mientras que esta asociación sigue siendo controvertida para algunos agentes de BPM y no se ha observado en la mayoría de los agentes de BPM. La sensibilización preexposición a alérgenos frecuentes que tienen una relación estructural con los alérgenos del puesto de trabajo, como las mascotas en el caso de quienes trabajan con animales de laboratorio, podría ser un factor predictivo más fuerte de AO que la atopia.

Susceptibilidad genética. Varios estudios han documentado que algunas moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase II implicadas en la presentación de antígenos procesados a los linfocitos T se asocian con susceptibilidad o con protección frente al AO debida a varios agentes ocupacionales de BPM y de APM (tabla 14-3). Una cierta evidencia sugiere que los genes asociados con la diferenciación de los linfocitos Th₂ pueden estar implicados en el desarrollo de AO causada por isocianatos. Además, algunas variantes genéticas de los genes del MHC de clase I y clase II pueden estar asociadas con el asma inducida por isocianatos (tabla 14-3). De forma global, la información disponible actualmente indica que las pruebas genéticas tienen un valor limitado tanto para fines diagnósticos como preventivos. Además, existe una evidencia convincente de que los factores ambientales pueden interactuar con determinantes genéticos para modificar la susceptibilidad a la enfermedad.

Rinitis. La evidencia epidemiológica confirma que la RO se asocia con un riesgo mayor para el desarrollo subsiguiente de asma y AO. Sin embargo, la proporción de sujetos con RO que desarrollarán AO no se conoce con certeza. En técnicos veterinarios en prácticas, el valor predictivo

de los síntomas nasales relacionados con el trabajo respecto al desarrollo posterior de un probable AO solo fue del 11,4% en un período de seguimiento de 30-42 meses (tabla 14-3). Los estudios de cohortes prospectivos de aprendices también han demostrado que la presencia de rinitis antes de la exposición laboral es un factor de riesgo independiente para la sensibilización de tipo IgE frente a los alérgenos de APM.

Hiperreactividad bronquial inespecífica. Los estudios de cohortes prospectivos han demostrado que la presencia de hiperreactividad bronquial inespecífica (HRBI) y un diagnóstico médico de asma antes del inicio de la exposición a agentes ocupacionales de APM se asocian con un riesgo mayor de sensibilización de tipo IgE y AO con posterioridad.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Al igual que sucede en el asma no relacionada con el trabajo, las características clínicas del AO consisten en signos y síntomas de tos variable, sibilancias, disnea asociada con una limitación reversible del flujo aéreo, HRBI e inflamación de la vía respiratoria. Algunas características clínicas se relacionan de un modo más específico con el AO. Por lo general, el trabajador afectado refiere inicialmente tos, sibilancias y disnea, o bien justo al comienzo de la exposición en el turno laboral, o bien al final de dicho turno, e incluso por la tarde, después de la jornada laboral, con remisión durante los fines de semana y las vacaciones. A medida que la enfermedad progresa, los síntomas tienden a aparecer antes durante el día y no remiten durante días de descanso ni en vacaciones largas. Si la exposición continúa, los síntomas asmáticos pueden persistir y hacerse permanentes, a pesar de la evitación completa de la exposición. En estos casos, incluso la evitación prolongada de la exposición solo logrará una reversión parcial del asma. Por tanto, es fundamental establecer el diagnóstico de AO de forma precoz y retirar al paciente de la exposición. La rinitis se asocia con síntomas respiratorios en una mayoría de los casos de AO y suele preceder a la aparición de síntomas respiratorios, sobre todo con la exposición a agentes de APM. La identificación de una exposición directa, o incluso indirecta, a un sensibilizante respiratorio conocido en el lugar de trabajo es un aspecto importante de la anamnesis, pero esta exposición a menudo no es evidente para el trabajador o el médico.

EVALUACIÓN DEL PACIENTE, DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Evaluación del paciente y diagnóstico

Anamnesis

El asma ocupacional debería sospecharse en todos los pacientes adultos con asma de inicio reciente. Una proporción sustancial de personas evaluadas por síntomas respiratorios relacionados con el trabajo no presentan ningún signo objetivo de asma. Por tanto, el primer paso diagnóstico es confirmar la presencia de asma y descartar las afecciones con manifestaciones pseudoasmáticas, como la disfunción de las cuerdas vocales, la hiperventilación y el síndrome del edificio enfermo.

Una buena anamnesis ocupacional, no solo del trabajo y la exposición actuales, sino también de los trabajos y exposiciones previos, es esencial. Se ha publicado un esquema para abordar los puntos relevantes, que incluye los antecedentes laborales (trabajos actual y previos), síntomas (características, relación temporal con el trabajo, mejoría cuando no se está trabajando) y los posibles factores de riesgo. En muchos casos, puede que el paciente no conozca las exposiciones exactas en el trabajo; se pueden solicitar hojas de datos de seguridad de los materiales (HDSM) en el lugar de trabajo y pueden ayudar a aclarar la presencia de un sensibilizante en dicho lugar. Si el contenido del agente causal es menor del 1%, puede que no esté incluido en la lista de la HDSM. En tales casos, se debe contactar con el fabricante. Suele ser útil pedir al trabajador que haga un esquema del lugar de trabajo y del propio proceso laboral, y que indique las localizaciones donde trabaja durante el turno laboral. Además de identificar los agentes potenciales de alto riesgo, los antecedentes de exposición deberían incluir la duración de la exposición, así como su frecuencia y concentraciones. Las sustancias a las que el trabajador puede estar expuesto en el trabajo pueden cotejarse con una lista exhaustiva de agentes conocidos como causa de AO, y la tarea

específica de ese trabajador puede comprobarse en una lista de profesiones de riesgo. Estas listas están disponibles en varias fuentes (páginas de internet y tablas publicadas). Se debería revisar la historia de salud laboral y el registro de higiene industrial de la compañía, si están disponibles.

En la [figura 14-3](#) se muestra el algoritmo que debe usarse para evaluar a un paciente con sospecha de AO. Debería realizarse una prueba de provocación con metacolina o histamina para evaluar el grado de HRBI. Una reacción negativa en la provocación con histamina o metacolina no descarta el AO si estas pruebas se realizan cuando el paciente está fuera del trabajo y asintomático. Sin embargo, si la prueba de provocación se realiza cuando el paciente está trabajando y sintomático, el diagnóstico de AO puede descartarse razonablemente. La relación entre el

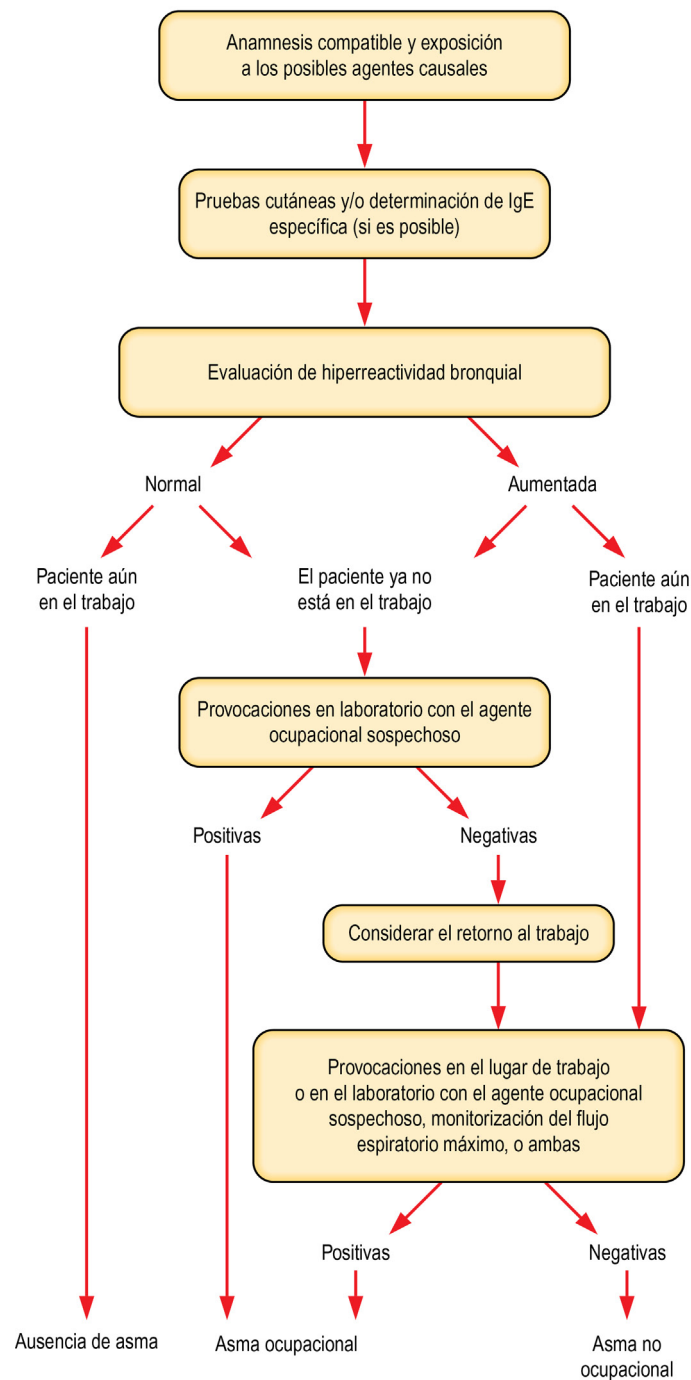


Figura 14-3 Algoritmo para el estudio del asma ocupacional.

trabajo y el asma, en caso de existir, debería evaluarse mediante mediciones seriadas del flujo espiratorio máximo (FEM) y/o evaluaciones de la HRBI cuando el paciente está en el trabajo y fuera del mismo, y las pruebas de provocación inhalatoria específica (PIE) deberían efectuarse en el laboratorio o en el lugar de trabajo⁵.

Monitorización seriada del flujo espiratorio máximo

Se ha observado que la medición seriada del FEM con el paciente en el trabajo y fuera del mismo es útil para obtener información objetiva con el fin de confirmar el AO.

Al igual que sucede con el asma en general, se ha demostrado que el cumplimiento de la monitorización del FEM es escaso, sobre todo cuando se pide a los pacientes que anoten los valores cuatro veces al día. No se ha establecido cuál es la duración óptima del registro del FEM, pero dicha monitorización debería incluir un período mínimo de 2 semanas en el trabajo y durante la exposición al agente causal sospechoso, así como un período similar fuera del trabajo, a menos que se registren cambios significativos antes en el trabajo. Si el paciente está usando corticoides inhalados, es importante mantener la misma dosis durante todo el período de monitorización. Los broncodilatadores inhalados solo deberían utilizarse cuando sean necesarios y debería registrarse la historia de autosoficación del paciente. La medición del FEM debería realizarse antes del uso de broncodilatadores.

Se han establecido unos criterios no aceptados uniformemente para la interpretación de los registros del FEM. Se ha intentado desarrollar estos criterios, pero la sensibilidad y especificidad del diagnóstico basado en estos criterios objetivos no superaron el «ojo clínico» de los médicos experimentados. Se ha desarrollado una ayuda de diagnóstico informatizado (OASYS, acrónimo inglés de sistema de observación y evaluación), para distinguir las causas ocupacionales y no ocupacionales de obstrucción del flujo aéreo. Una versión (OASYS-2) se basa en un análisis discriminante y ha logrado una sensibilidad del 75% y una especificidad de al menos el 94%. En comparación con las pruebas de PIE, se ha descrito que la sensibilidad del OASYS es del 35-73%, mientras que la especificidad es del 65-100%. Por consiguiente, es mejor utilizar la monitorización del FEM evaluada con el análisis OASYS-2 para confirmar el AO que para descartarlo.

Medición seriada de la hiperreactividad bronquial inespecífica. La ausencia de HRBI después de un período en el trabajo, cuando el trabajador presenta los síntomas habituales, descarta casi por completo el AO y el asma. Aunque, en teoría, debería producirse una disminución de la HRBI tras un período fuera del trabajo, no se ha observado que esto sea un método fiable de confirmar el AO, probablemente debido a que las evaluaciones se repiten tras un intervalo demasiado corto de estar fuera del trabajo (por lo general, 2 semanas).

Pruebas de provocación inhalatoria específicas. Las pruebas de provocación inhalatoria específicas consisten en exponer a los sujetos al agente sospechoso. Estas pruebas se consideran el método de referencia en la investigación del AO⁶. Las pruebas de provocación específicas de laboratorio son laboriosas y requieren unas instalaciones especializadas que solo están disponibles en unos pocos centros. Las pruebas de provocación específicas son útiles en las siguientes circunstancias: 1) cuando el diagnóstico de AO sigue siendo dudoso después de la monitorización seriada del FEM o de la reactividad de la vía respiratoria; 2) cuando un paciente tiene claramente AO pero es necesario que el personal asistencial confirme o identifique el agente causal en el trabajo; 3) cuando se sospecha que un nuevo agente causa el AO, y 4) cuando el paciente no puede volver al lugar de trabajo responsable del cuadro.

Aunque las pruebas de PIE aún se consideran el patrón oro para el diagnóstico de AO, la posibilidad de respuestas falsas positivas y falsas negativas es bien conocida. Se puede producir una respuesta falsa negativa si se usa el agente equivocado (p. ej., tipos diferentes de diisocianatos), o si las condiciones de exposición no son comparables con las del lugar de trabajo. Las pruebas de provocación inhalatoria específicas en el lugar de trabajo consisten en la realización de mediciones espirométricas seriadas por un técnico respiratorio, mientras el trabajador lleva a cabo sus tareas habituales. Puede ser útil realizar una PIE en el lugar de trabajo cuando el resultado de la PIE en el laboratorio es negativo. Se ha demostrado que las pruebas de provocación inhalatoria específicas en el lugar de trabajo son positivas en el 22% de los sujetos con una anamnesis muy sugestiva y una reacción negativa a la PIE en el laboratorio. Sin embargo, no permiten la identificación del agente causal.

Pruebas inmunológicas

Las pruebas inmunológicas para el diagnóstico de AO se ven limitadas por la falta de reactivos estandarizados disponibles a nivel comercial para las pruebas cutáneas e in vitro. En una revisión sistemática en la que se evaluó la sensibilidad y la especificidad de las pruebas de punción cutánea en pacientes expuestos a agentes de APM en comparación con PIE, la sensibilidad agrupada era del 80,6% (IC del 95%, 69,8-88,1), mientras que la especificidad agrupada era del 59,6% (IC del 95%, 41,7-75,3). En pacientes expuestos a agentes de BPM, la sensibilidad agrupada era del 72,9% (IC del 95%, 59,7-83,0), mientras que la especificidad agrupada era del 86,2% (IC del 95%, 77,4-91,9). En la misma revisión se evaluó la sensibilidad y la especificidad de la IgE sérica específica en comparación con la PIE. La sensibilidad era mayor para los agentes de APM estudiados (73,3%; IC del 95%, 63,9-81,0), mientras que la especificidad agrupada era del 79,0% (IC del 95%, 50,5-93,3). En pacientes expuestos a agentes de BPM, la sensibilidad agrupada era del 31,2% (IC del 95%, 22,9-40,8) y la especificidad agrupada era del 88,9% (IC del 95%, 84,7-92,1). La mayoría de las pruebas in vitro para evaluar la sensibilización específica a sustancias químicas ocupacionales siguen siendo herramientas de investigación por el momento.

Mediciones no invasivas de la inflamación de la vía respiratoria

Recuentos de células en el esputo. De forma similar a la inflamación de la vía respiratoria observada después de la provocación inhalatoria con alérgenos comunes, se ha observado un aumento de los eosinófilos en el esputo después de PIE con varios agentes de APM y de BPM⁷. En pacientes con AO, el aumento de los eosinófilos en el esputo precede a la aparición de cambios funcionales después de la exposición al agente ocupacional responsable del AO. Un aumento del recuento de eosinófilos en el esputo mayor del 3% después del primer día de exposición durante la PIE parece ser un parámetro preciso para predecir el desarrollo de una respuesta asmática en exposiciones posteriores, con una sensibilidad del 67% y una especificidad del 97%. Por tanto, un aumento notable del recuento de eosinófilos en el esputo sin una disminución del VEMS debería hacer que se continuase la investigación.

La falta de un aumento del recuento de eosinófilos en el esputo después de la exposición a agentes ocupacionales no debería descartar el diagnóstico de AO. Los factores de interferencia que pueden modificar la respuesta celular en el esputo, como el tratamiento con corticoides, deberían tenerse en cuenta en la interpretación.

Óxido nítrico exhalado. Los estudios en los que se ha evaluado la utilidad del óxido nítrico exhalado (eNO), medido como fracción del gas exhalado (FeNO), en la investigación del AO han proporcionado datos heterogéneos. Los niveles de FeNO parecen mostrar un aumento más constante en pacientes con AO debida a agentes de APM que en caso de AO debida a agentes de BPM tras la exposición a dichos agentes.

Aunque la medición del FeNO tiene ciertas ventajas sobre el análisis del esputo inducido en el AO, la interpretación del aumento del FeNO es más difícil que los recuentos celulares diferenciales en el esputo, debido a su falta de especificidad, así como a los posibles factores de confusión que pueden influir en los resultados. Se necesitan más estudios para aclarar el papel y la interpretación de las variaciones del FeNO en la investigación del AO.

Combinación de diferentes pruebas. En una revisión sistemática de estudios sobre el diagnóstico del AO, se evaluó la sensibilidad y especificidad de la combinación de varias herramientas diagnósticas: medición de la HRBI, pruebas de punción cutánea (PPC) e IgE sérica⁸. Para el AO debida a agentes de APM, las tres pruebas tenían sensibilidades mayores del 73% en comparación con la PIE, que era la prueba de referencia. Las pruebas de HRBI y la PPC tenían una especificidad elevada para un resultado positivo, tanto de forma aislada (82,5%; IC del 95%, 54,0-95,0) como en asociación con la IgE específica (74,3%; IC del 95%, 45,0-91,0) frente a la PIE.

La máxima sensibilidad para el diagnóstico de AO debida a agentes de BPM se obtuvo con la combinación de pruebas de HRBI y PPC frente a la PIE (100%; IC del 95%, 74,1-100). En comparación con la PIE, la IgE específica y la PPC tenían especificidades similares (88,9%; IC del 95%, 84,7-92,1; y del 86,2%; IC del 95%, 77,4-91,9, respectivamente). Resulta crucial realizar un diagnóstico preciso debido a las consecuencias sociales y económicas significativas asociadas con este diagnóstico. La validez de las distintas pruebas diagnósticas y sus limitaciones y ventajas prácticas se resumen en las [tablas 14-4 y 14-5](#).

TABLA 14-4 Validez de las pruebas diagnósticas objetivas

Prueba	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Evaluación única de la hiperreactividad bronquial inespecífica*	84 (69-93)	48 (26-72)
Pruebas inmunológicas:		
Agentes de APM (PPC)*	81 (70-88)	60 (42-75)
Agentes de BPM (anticuerpos IgE específicos)*	31 (23-41)	89 (85-92)
Mediciones seriadas del FEM*	64 (43-80)	77 (66-85)
Mediciones seriadas del FEM y de la hiperreactividad bronquial inespecífica†	84-92	61-67
Evaluación única de eosinófilos en el esputo‡		
≥1%	50	67
≥3%	22	91
Evaluaciones seriadas de eosinófilos en el esputo en el trabajo y fuera del mismo§:		
Aumento >1%	65 (45-81)	76 (57-88)
Aumento >2%	52 (33-71)	80 (61-91)
Aumento >6,4%	26 (13-46)	92 (75-98)
Evaluación seriada¶	50 (24-76)	75 (51-90)

La sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas se expresan como porcentaje y el intervalo de confianza se muestra entre paréntesis cuando está disponible.

Sensibilidad y especificidad de pruebas diagnósticas combinadas.

APM, alto peso molecular; BMP, bajo peso molecular; FEM, flujo espiratorio máximo; PPC, prueba de punción cutánea. *(Modificada de Beach J, Russell K, Blitz S y cols. A systematic review of the diagnosis of occupational asthma. *Chest* 2007; 131:569-578.)

†(Modificada de Perrin B, Lagier F, L'Archevêque J y cols. Occupational asthma: validity of monitoring of peak expiratory flow rates and non-allergic bronchial responsiveness as compared to specific inhalation challenge. *Eur Respir J* 1992; 5:40-48; y Côté J, Kennedy S, Chan-Yeung M. Sensitivity and specificity of PC20 and peak expiratory flow rate in cedar asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85:592-598.)

‡(Modificada de Malo JL, Cardinal S, Ghezzi H y cols. Association of bronchial reactivity to occupational agents with methacholine reactivity, sputum cells and immunoglobulin E-mediated reactivity. *Clin Exp Allergy* 2011; 41:497-504.)

§Diferencia entre el porcentaje de eosinófilos en el trabajo y fuera del trabajo. (Modificada de Girard F, Chabouille S, Cartier A y cols. An effective strategy for diagnosing occupational asthma: use of induced sputum. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:845-850.)

Diagnóstico diferencial

El aspecto más complicado del diagnóstico diferencial del AO es, sin duda, el diagnóstico de AET¹. En ambos cuadros, el trabajador afectado refiere un empeoramiento de los síntomas asmáticos cuando está en el trabajo. Junto con estos síntomas, la alteración de la función respiratoria, evidenciada por el aumento de la limitación del flujo aéreo, el incremento de la HRBI y el aumento de la variabilidad de las mediciones seriadas del FEM, pueden identificarse durante períodos en el trabajo, en comparación con los períodos fuera del trabajo. Aunque los trabajadores con AO mostraron una mayor variabilidad del FEM durante un período en el trabajo que los trabajadores con AET, estas diferencias de la variabilidad no permiten distinguir entre ambas afecciones en la práctica clínica. La prueba que constituye el patrón oro para diferenciar el AO del AET sigue siendo la PIE. Mientras que la exposición a un alérgeno ocupacional específico induce una reducción del 15-20% del VEMS en los trabajadores con AO, en las personas con AET no se observa una disminución sostenida del VEMS. La aparición de un proceso eosinofílico debido a la exposición a un agente ocupacional también apunta al diagnóstico de AO.

La bronquitis eosinofílica es una variante de asma que supone el 12% de las causas de tos crónica. Consiste en la presencia de tos o síntomas pseudoasmáticos relacionados con una inflamación eosinofílica subyacente sin obstrucción del flujo aéreo ni HRBI. Esta afección responde a los corticoides inhalados. La bronquitis eosinofílica puede deberse a la sensibilización a agentes ocupacionales y se ha denominado bronquitis eosinofílica ocupacional. Los criterios diagnósticos son: tos crónica aislada (más de 3 semanas de duración) que empeora en el trabajo; eosinofilia en el esputo con recuentos $\geq 2,5\%$ en muestras espontáneas o inducidas;

TABLA 14-5 Ventajas y limitaciones de las pruebas diagnósticas utilizadas en el estudio del asma ocupacional (AO)

Prueba(s) diagnóstica(s)	Ventajas/limitaciones
Evaluación de la reactividad bronquial	Simple, barata Permite confirmar el diagnóstico de asma Baja especificidad para el diagnóstico de AO. La ausencia de HRBI no permite descartar el diagnóstico de AO en personas que se han retirado del lugar de trabajo
Pruebas inmunológicas	Fáciles de realizar, baratas Se dispone de extractos comerciales (PPC o IgE específica para agentes de APM) Ausencia de estandarización para la mayoría de los alérgenos ocupacionales, excepto el látex Se dispone de la determinación de IgE específica para algunos agentes de BPM (anhídridos, ácidos, isocianatos, aldehídos), pero con baja sensibilidad Identifican la sensibilización, pero no la propia enfermedad
Monitorización del FEM	Barata Requiere la colaboración del trabajador Bajo cumplimiento (<60%) Posible falsificación de los resultados Requiere 2 semanas en el trabajo y fuera del mismo, lo que no siempre es posible para los trabajadores Imposible de realizar cuando el trabajador ya se ha retirado de la exposición No hay un método estandarizado para interpretar los resultados La interpretación de los resultados requiere experiencia.
Pruebas de provocación inhalatoria específicas en el laboratorio	Confirmación del diagnóstico de AO cuando la prueba es positiva Puede haber pruebas falsas negativas Caras Disponibles en un pequeño número de centros de todo el mundo
Pruebas de provocación inhalatoria específicas en el lugar de trabajo	Descartan el diagnóstico si la respuesta es negativa cuando se realiza en las condiciones de trabajo habituales Requieren las condiciones habituales de trabajo Caras
Mediciones no invasivas de la inflamación de la vía respiratoria	Recuentos de células en el esputo Imposibles de falsificar Proporcionan evidencia adicional para el diagnóstico de AO Caras No están disponibles de forma generalizada No permiten confirmar ni descartar el diagnóstico de AO por sí solas Medición del NO exhalado Fácil de realizar Resultados inconstantes Difícil de interpretar Se afecta por muchos factores diferentes

APM, alto peso molecular; BPM, bajo peso molecular; FEM, flujo espiratorio máximo; HRBI, hiperreactividad bronquial inespecífica; IgE, inmunoglobulina E; NO, óxido nítrico.

incrementos de la eosinofilia sanguínea relacionados con el agente responsable; parámetros espirométricos dentro de los límites normales y que no se ven afectados de forma significativa por la exposición al agente responsable; ausencia de HRBI por metacolina (concentración de metacolina que causa una disminución del 20% del VEMS [PC₂₀] >16 kDa mg/ml en la provocación) tanto en el trabajo como fuera de él; se han descartado otras causas de tos⁹. Se ha establecido una relación causal entre la bronquitis eosinofílica ocupacional y varios agentes ocupacionales, como el látex, harina de trigo, α -amilasa, lisozima de huevo, isocianatos, acrilatos, formaldehído, cloramina-T, endurecedores de resina epoxi, humos de soldadura de acero inoxidable y esporas de hongos.

La exposición a agentes ocupacionales específicos, como telas, polvo de cereales, o aluminio, puede inducir afecciones que se consideran variantes del asma ocupacional (bisinosis, asma por electrólisis). La exposición a estos agentes puede causar una obstrucción crónica al flujo aéreo parcialmente reversible.

RESULTADOS Y TRATAMIENTO

Las revisiones sistemáticas de los datos existentes sobre el resultado del AO inmunológica indican que la evitación completa y definitiva de la exposición al agente causal sigue siendo el tratamiento óptimo para el AO¹⁰. Los trabajadores con AO que mantienen la exposición al agente causal tienen un riesgo elevado para que empeoren sus síntomas de asma, la obstrucción de la vía respiratoria y la HRBI. La reducción de la exposición al agente causal del AO se ha reconocido como una opción alternativa a la evitación completa cuando la eliminación de la exposición o la reubicación de los trabajadores afectados en puestos laborales sin exposición no es posible. Sin embargo, la escasa evidencia disponible indica que esta opción es menos beneficiosa que la interrupción de la exposición, porque se asocia con una menor probabilidad de mejoría del asma y un riesgo mayor de empeoramiento. Por consiguiente, este método de tratamiento debería restringirse a pacientes seleccionados y se requiere una monitorización médica cuidadosa para garantizar una identificación precoz del empeoramiento del asma.

Varias publicaciones de casos aislados han sugerido que el tratamiento con omalizumab (anticuerpo anti-IgE) podría mejorar el control del asma en personas con AO inducida por harina que mantienen la exposición al entorno de trabajo causal. Sin embargo, se requieren más investigaciones prospectivas en las personas que optan por continuar la exposición.

Los médicos deberían saber que el AO no siempre es reversible después de interrumpir la exposición al agente sensibilizante. Los síntomas de asma y la HRBI persisten en alrededor del 70% de los pacientes con AO varios años después de abandonar el entorno causante de su problema. Aparte de las intervenciones ambientales, el tratamiento farmacológico del AO debería seguir las directrices de práctica clínica para el asma. El tratamiento sistemático con corticoides inhalados en dosis altas, además de la interrupción de la exposición, sólo proporciona un ligero beneficio adicional.

Los estudios de seguimiento muestran de forma constante que un mejor resultado del asma tras la interrupción de la exposición causal se asocia con un período sintomático más corto antes de dicha interrupción y con una menor gravedad de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Estos hallazgos subrayan la necesidad de un diagnóstico e intervención precoces.

El tratamiento de la RO no solo debería dirigirse a reducir los síntomas nasales y su impacto sobre la calidad de vida, sino también a ofrecer la oportunidad de evitar la aparición subsiguiente de AO, dado que la RO se considera un marcador precoz de AO. A los pacientes con RO se les debería aconsejar la interrupción completa de la exposición. Sin embargo, sólo se han realizado unas pocas estimaciones cuantitativas del riesgo de AO en trabajadores con RO, por lo que una reducción de la exposición debería considerarse una opción razonable cuando la evitación completa tenga consecuencias socioeconómicas adversas.

PREVENCIÓN

La prevención *primaria* se dirige a bloquear, o al menos a limitar, el desarrollo de la sensibilización inmunológica y el AO mediante la exclusión de los trabajadores susceptibles de los trabajos de riesgo y minimizando la exposición a las sustancias potencialmente sensibilizantes. Las estrategias preventivas primarias para el AO y la RO deberían centrarse en el control de las exposiciones en el lugar de trabajo, porque una evidencia sólida indica que existe una relación dosis-respuesta entre el nivel de exposición a los agentes sensibilizantes y la aparición de AO (tabla 14-3). La identificación de las personas susceptibles en el reconocimiento previo a la contratación para no contratarlos o para excluirlos de los trabajos de alto riesgo es ineficaz y excesivamente discriminatoria. Los marcadores de susceptibilidad individual identificados en la actualidad (tabla 14-3) solo tienen un valor predictivo positivo bajo para el desarrollo de AO, sobre todo cuando estos marcadores, como la atopía, son muy prevalentes en la población general.

La prevención *secundaria* del AO y la RO inmunológicas implican la detección del proceso patológico en un estadio precoz (preferiblemente preclínico) para evitar el desarrollo de AO franca y para modificar el proceso patológico mediante intervenciones apropiadas para eliminar la exposición. El fundamento en el que se basa la prevención secundaria es el hallazgo constante de que el pronóstico del AO es mejor con un diagnóstico precoz y cuando la enfermedad es más leve en el momento de la exclusión de la exposición. Una mayor concienciación sobre la

enfermedad entre los trabajadores y los profesionales sanitarios es un paso clave para aumentar la identificación del AO, porque la afección aún sigue estando infradiagnosticada e inadecuadamente estudiada. La evidencia reciente sugiere que los programas de vigilancia apropiadamente diseñados son eficaces a la hora de identificar el AO en pacientes con un asma menos grave y un resultado más favorable.

Varios estudios observacionales y datos históricos indican que la prevención es eficaz a la hora de reducir la incidencia de AO y RO causadas por el látex del caucho natural en profesionales sanitarios, enzimas en la industria de los detergentes, harina, animales de laboratorio e isocianatos. Sin embargo, los datos disponibles no distinguen entre los efectos relativos de los diversos componentes de las estrategias de prevención, porque estas estrategias suelen aplicarse como programas de múltiples componentes dirigidos a la educación, el control de la exposición y la vigilancia médica.

IMPACTO SOCIOECONÓMICO Y ASPECTOS MEDICOLEGALES

En EE.UU., se ha estimado que el coste total del AO fue de 1.600 millones de dólares en 1996, incluido un 76% en costes directos (gastos sanitarios) si se asume que el 15% del asma en adultos es atribuible a exposiciones en el lugar de trabajo. Sin embargo, es probable que el AO genere unos costes indirectos mayores que el asma no ocupacional, porque el AO requiere en la mayoría de los casos cambios de trabajo para evitar o reducir la exposición al agente o agentes causales. Los estudios de seguimiento de los trabajadores con AO han documentado de forma sistemática que la afección se asocia con una tasa elevada de desempleo prolongado, que oscila del 18% al 69%, con una reducción de los ingresos procedentes del trabajo del 44-74% en los trabajadores afectados. La evitación absoluta de la exposición al agente sensibilizante, el empleo en compañías de menor tamaño, un menor nivel educativo, una mayor edad y la ausencia de programas de recapitación laboral se asocian con un peor resultado socioeconómico. Los datos derivados del plan de seguro sanitario público de Quebec han mostrado que el AO se asocia con tasas más elevadas de consultas médicas, ingresos en el servicio de urgencias y hospitalizaciones en comparación con el asma no relacionada con el trabajo. Aunque el uso de los recursos médicos disminuye después de eliminar la exposición al lugar de trabajo incriminado, se ha documentado una tasa excesiva de consultas médicas y de visitas a urgencias en estos trabajadores en comparación con otros pacientes asmáticos. El impacto socioeconómico de la RO pocas veces se ha investigado, pero es probable que sea significativo.

Debido a que la hiperreactividad bronquial por los agentes ocupacionales casi nunca desaparece por completo, se debería considerar que los trabajadores con AO están permanente y completamente incapacitados para trabajos que impliquen la exposición al agente sensibilizante que causó su AO. Deberían recibir información exhaustiva sobre las posibilidades de compensación y los casos establecidos deberían notificarse a las autoridades de salud pública apropiadas, de acuerdo con las normativas nacionales. La evaluación de la discapacidad fisiológica debería tener en cuenta las características típicas del asma y debería basarse en el nivel de obstrucción de la vía respiratoria, el grado de HRBI, la pauta de medicación necesaria para controlar el asma y los efectos del asma sobre la calidad de vida.

ANAFILAXIA RELACIONADA CON EL TRABAJO

La mayoría de los síntomas alérgicos relacionados con el trabajo son respiratorios y cutáneos. Los síntomas alérgicos suelen referirse en algunas ocupaciones, como las esteticistas que están expuestas a metacrilatos debido a la escultura de uñas artificiales, o los profesionales sanitarios expuestos a la clorhexidina. Los agentes ocupacionales también pueden inducir reacciones anafilácticas. Se han descrito casos de anafilaxia con varios agentes de APM y BPM presentes en el lugar de trabajo. Los apicultores, jardineros, granjeros, tractoristas y albañiles son las ocupaciones con mayor riesgo de presentar una alergia ocupacional a venenos. Hasta el 32% de los apicultores y sus familiares tenían antecedentes de anafilaxia por picaduras de insectos, cifra que es mucho mayor que la de la población general (0,34-7,5%). El látex ha provocado varios casos de anafilaxia en profesionales sanitarios. Los trabajadores que manipulan animales de laboratorio también tienen riesgo de desarrollar reacciones anafilácticas.

Asimismo, se han descrito varios casos de anafilaxia ocupacional por diferentes productos químicos. Por ejemplo, algunas enfermeras han desarrollado una reacción anafiláctica tras la exposición a antibióticos. La exposición al cobalto se ha asociado con una reacción anafiláctica en un ceramista. Por tanto, los clínicos deben saber que se pueden producir reacciones alérgicas graves y potencialmente mortales en trabajadores sensibilizados a agentes ocupacionales de naturaleza proteínica o química.

CONCLUSIONES

En la última década, se ha puesto de manifiesto que el AO y la RO son enfermedades muy prevalentes e infradiagnosticadas que generan una gran carga médica y socioeconómica en los trabajadores afectados y en la sociedad en general. Debido a que el diagnóstico tardío del AO se asocia con un resultado desfavorable, y dado que los programas de prevención han demostrado reducir la incidencia de nuevos casos de AO, se deberían realizar esfuerzos para aumentar la identificación del AO y de la RO a nivel de atención primaria. La evaluación de la rentabilidad de las medidas preventivas y de los sistemas de compensación debería ser una prioridad para ayudar a los encargados de elaborar políticas a la hora de diseñar estrategias racionales.

Los conocimientos actuales sobre la fisiopatología del AO son limitados, sobre todo en lo que respecta al AO inducido por agentes de BPM. Se necesitan más investigaciones para identificar marcadores biológicos que permitan una forma más fácil y más precisa de diagnosticar el AO y la RO, así como para desarrollar programas de vigilancia eficaces destinados a utilizarlos en trabajadores de alto riesgo.

Aunque en la última década han aparecido herramientas adicionales para la investigación del AO, como las mediciones no invasivas de la inflamación de la vía respiratoria, su diagnóstico sigue siendo difícil y requiere un estudio exhaustivo con el fin de evitar cualquier diagnóstico erróneo. El acceso a los centros que ofrecen un estudio exhaustivo es limitado. Además, por el momento no se ha establecido ningún método estandarizado para el estudio del AO. El desarrollo y la estandarización de procedimientos diagnósticos y de algoritmos diagnósticos de consenso para el AO y la RO serían útiles para elaborar un método uniforme de tratamiento del AO y la RO en todo el mundo. Para determinar la rentabilidad de las distintas opciones terapéuticas se requieren más investigaciones que utilicen los resultados que se han validado para la evaluación del asma y la rinitis, como el nivel de control de la enfermedad, la calidad de vida específica de la enfermedad y las determinaciones de inflamación de la vía respiratoria. Aunque la mayoría de los síntomas alérgicos relacionados con el trabajo son respiratorios y cutáneos, la anafilaxia relacionada con el trabajo puede producirse en trabajadores expuestos a agentes de APM o BPM.

BIBLIOGRAFÍA

1. Henneberger PK, Redlich CA, Callahan DB, et al. An official American Thoracic Society statement: work-exacerbated asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184(3):368-78.
2. Bernstein I, Bernstein D, Chan-Yeung M, et al. Definition and classification of asthma in the workplace. *Asthma in the workplace*. New York: Taylor & Francis; 2013. 1-8.
3. Vandenplas O, Wiszniewska M, Raulf M, et al. EAACI position paper: irritant-induced asthma. *Allergy* 2014;69(9):1141-53.
4. Moscato G, Vandenplas O, Van Wijk RG, et al. EAACI position paper on occupational rhinitis. *Respir Res* 2009;10:16.
5. Tarlo SM, Lemiere C. Occupational asthma. *N Engl J Med* 2014;370(7):640-9.
6. Vandenplas O, Suojalehto H, Aasen TB, et al. Specific inhalation challenge in the diagnosis of occupational asthma: consensus statement. *Eur Respir J* 2014;43(6):1573-87.
7. Quirce S, Lemiere C, de Blay F, et al. Non-invasive methods for assessment of airway inflammation in occupational settings. *Allergy* 2010;65(4):445-58.
8. Beach J, Russell K, Blitz S, et al. A systematic review of the diagnosis of occupational asthma. *Chest* 2007;131:569-78.
9. Quirce S. Eosinophilic bronchitis in the workplace. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:87-91.
10. Vandenplas O, Dressel H, Wilken D, et al. Management of occupational asthma: cessation or reduction of exposure? A systematic review of available evidence. *Eur Respir J* 2011;38(4):804-11.

Alergia a insectos

David B. K. Golden

ESQUEMA DEL CAPÍTULO

<p>ALERGIA A PICADURAS DE INSECTOS</p> <p>PERSPECTIVA HISTÓRICA</p> <p>EPIDEMIOLOGÍA</p> <p>ETIOLOGÍA</p> <p>Apidae</p> <p>Vespidae</p> <p>Formicidae</p> <p>VENENOS DE INSECTOS</p> <p>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES</p> <p>EVALUACIÓN DEL PACIENTE Y DIAGNÓSTICO</p> <p>Anamnesis</p> <p>Pruebas cutáneas</p> <p>Pruebas in vitro</p> <p>Prueba de provocación con picadura</p> <p>TRATAMIENTO DE LAS REACCIONES AGUDAS</p> <p>PREVENCIÓN DE LAS REACCIONES AGUDAS</p> <p>Kits de epinefrina</p> <p>FACTORES PREDICTIVOS DE RIESGO DE ANAFILAXIA A LAS PICADURAS</p> <p>Historia natural</p> <p>Marcadores de riesgo de anafilaxia a las picaduras</p>	<p>INMUNOTERAPIA CON VENENO</p> <p>Indicaciones</p> <p>Seguridad</p> <p>Eficacia</p> <p>Especies y dosis de veneno</p> <p>Pautas</p> <p>Mantenimiento</p> <p>Interrupción</p> <p>Inmunoterapia con hormigas de fuego</p> <p>ALERGIA A MORDEDURAS DE INSECTOS</p> <p><i>Triatoma</i> (chinche besucona, chinche picuda)</p> <p>Culicidae (mosquito)</p> <p>Tabanidae (tábanos)</p> <p>Reacciones alérgicas a otras mordeduras de insectos</p> <p>ALERGIA INHALATORIA A INSECTOS</p> <p>CONCLUSIONES</p>
---	--

CONCEPTOS CLAVE

- La anafilaxia por picaduras de insectos se produce en el 3% de los adultos y en el 1% de los niños, e incluso la primera reacción puede ser mortal.
- Las reacciones sistémicas cutáneas son más frecuentes en los niños, el shock hipotensivo es más habitual en adultos y los síntomas respiratorios se producen por igual en todos los grupos de edad.
- La probabilidad de tener una reacción sistémica a una picadura es baja en las personas con reacciones locales extensas y en los niños con reacciones sistémicas (cutáneas) leves; el porcentaje varía entre el 25% y el 70% en adultos, dependiendo de la gravedad de las reacciones previas a picaduras.
- Las pruebas cutáneas con veneno son más precisas para el diagnóstico, pero el análisis de inmunoglobulina E (IgE) específica sérica es una prueba complementaria importante. El grado de sensibilidad en la prueba cutánea o el análisis sérico no predice la gravedad de una reacción a una picadura. La anamnesis es importante, porque la sensibilización al veneno puede detectarse hasta en el 25% de los adultos.
- Los pacientes dados de alta de servicios de urgencia por anafilaxia deberían recibir una formación adecuada sobre el modo de utilizar un kit de epinefrina y deberían comprender que su uso no sustituye a la atención médica urgente. Se debería programar una consulta con un alergólogo y pautar un tratamiento preventivo.
- La inmunoterapia con veneno tiene una eficacia del 75-98% a la hora de prevenir la anafilaxia por picaduras, y es tan segura como la inmunoterapia contra alérgenos

RESUMEN

Alrededor del 3% de los adultos refieren reacciones sistémicas a las picaduras de insectos, que pueden ser mortales incluso en la primera reacción. Las reacciones locales extensas son más frecuentes que las reacciones sistémicas, pero pocas veces son peligrosas. La probabilidad de tener una reacción sistémica a una picadura es baja (5-10%) en los niños y adultos con antecedentes de reacciones locales extensas y en los niños con reacciones sistémicas (cutáneas) leves, y varía entre el 25% y el 70% en adultos con reacciones sistémicas previas, dependiendo de la gravedad de las reacciones previas a picaduras. La sensibilización al veneno puede detectarse en el 20% de los adultos sanos, por lo que la anamnesis es el elemento más importante de la evaluación clínica. Las pruebas cutáneas con veneno son más sensibles para el diagnóstico, pero el análisis de IgE específica sérica es una prueba complementaria importante. Sin embargo, el nivel de IgE frente al veneno detectado mediante la prueba cutánea o el análisis sérico no predice de forma fiable la gravedad de una reacción a una picadura. La triptasa sérica basal está elevada en muchos pacientes con anafilaxia por picaduras y debería evaluarse como factor predictivo de reacciones graves. La inmunoterapia con veneno es segura y tiene una eficacia del 75-98% para prevenir la anafilaxia; también reduce significativamente el riesgo de reacciones locales extensas. La mayoría de los pacientes pueden interrumpir el tratamiento después de 5 años, con un riesgo residual muy bajo de reacción grave por picaduras.

PALABRAS CLAVE

Alergia a insectos
Anafilaxia
Himenópteros
Inmunoterapia
Inmunoterapia con hormiga de fuego
Picadura de abejas
Picadura de avispas
Picadura de insectos
Veneno

inhalados. La mayoría de los pacientes pueden interrumpir el tratamiento después de 5 años, con un riesgo residual bajo de reacción grave por picaduras.

- Se necesitan mejores pruebas para detectar los marcadores de susceptibilidad (p. ej., determinar quién tiene un riesgo elevado de anafilaxia por picaduras) y los marcadores de tolerancia (p. ej., determinar quién puede interrumpir con seguridad la inmunoterapia con veneno).

ALERGIA A PICADURAS DE INSECTOS

Las picaduras de insectos son una causa frecuente de reacciones alérgicas, pero también son un motivo habitual de confusión. Tanto los médicos como los pacientes/cuidadores suelen sobreestimar o subestimar el riesgo de anafilaxia por picaduras en pacientes con sospecha de alergia a insectos. La mayoría de los médicos de atención primaria desconocen que se dispone de inmunoterapia con veneno (ITV), que ofrece una protección rápida y que es prácticamente curativa para la alergia a picadura de insectos. El tratamiento actual se basa en décadas de investigaciones epidemiológicas, clínicas y de laboratorio, que han ayudado a caracterizar la historia natural, los factores de riesgo y los mecanismos, así como a identificar el tratamiento óptimo para la alergia a picaduras de insectos^{1,2}.

PERSPECTIVA HISTÓRICA

La posibilidad de que se produzcan reacciones potencialmente mortales a las picaduras de insectos se conoce desde la Antigüedad, pero la primera descripción de la inmunoterapia para la alergia a picaduras de insectos se realizó en 1930. En ese estudio, se concluyó falsamente que las proteínas del cuerpo de los insectos eran responsables de la alergia y no fue hasta 50 años después cuando los venenos de insectos se aprobaron para su uso clínico en lugar de los extractos del cuerpo completo. Los estudios subsiguientes con un seguimiento prolongado de poblaciones amplias ayudaron a aclarar la historia natural de la alergia en distintos grupos y los factores de riesgo para varias reacciones graves a picaduras¹⁻³.

EPIDEMIOLOGÍA

La alergia a picaduras de insectos puede producirse a cualquier edad, a menudo después de varias picaduras sin incidentes, y es más frecuente de lo que se solía creerse. En EE.UU., hasta el 3% de los adultos refieren reacciones alérgicas, y casi el 1% de los niños tienen antecedentes médicos de reacciones graves por picaduras. La frecuencia de las reacciones locales extensas no se conoce con tanta certeza, pero se estima en un 5-15%.

En EE.UU., se producen al menos 40 picaduras mortales al año, la mitad de las cuales corresponden a personas sin antecedentes de reacciones alérgicas a picaduras. En muestras de sangre *post mortem* se ha demostrado que es posible documentar la presencia de anticuerpos inmunoglobulina E (IgE) específicos del veneno y una elevación de la triptasa sérica, lo que sugiere un posible mecanismo para algunos casos de muerte súbita inexplicada. Sin embargo, la presencia de anticuerpos IgE frente a veneno de himenópteros es frecuente incluso en personas sin antecedentes de reacción alérgica. Más del 30% de los adultos que han sido picados en los meses previos (sin reacción anormal) presentarán anticuerpos IgE específicos del veneno en las pruebas cutáneas o en el inmunoanálisis, y el 10-20% de todos los adultos tienen resultados positivos en las pruebas cutáneas o en los análisis de sangre para el veneno de avispa común o de abeja. Esta sensibilización asintomática es frecuente con todos los alérgenos conocidos.

Aunque la alergia a picaduras de insectos en ocasiones es familiar, la gran mayoría de las personas con alergia a insectos no tienen antecedentes familiares de dicha alergia. La concordancia con otras afecciones alérgicas sólo es baja, pero la frecuencia de sensibilización al veneno (con independencia de la anamnesis) es mayor entre personas con sensibilización a agentes inhalados (con o sin síntomas).

ETIOLOGÍA

Las reacciones alérgicas pueden producirse después de picaduras o mordeduras de insectos, pero la anafilaxia inducida por insectos se debe a picaduras y muy pocas veces a mordeduras. La alergia por mordeduras de insectos se describe al final del capítulo. Los insectos que pican

TABLA 15-1 Taxonomía del orden de insectos Hymenoptera

Familia y subfamilia	Nombre científico	Nombre común
Apidae	<i>Apis mellifera</i>	Abeja
	<i>Bombus</i> spp.	Abejorro
	<i>Megabombus</i> spp.	
	<i>Halictus</i> spp. <i>Dialictus</i> spp.	Abeja solitaria
Vespidae Vespinae	<i>Vespula</i> spp.	Avispa chaqueta amarilla
	<i>Dolichovespula arenaria</i>	Avispón amarillo
	<i>Dolichovespula maculata</i>	Avispón de cara blanca
Polistinae	<i>Polistes</i> spp.	Avispa del papel
Formicidae	<i>Solenopsis invicta</i>	Hormiga de fuego
	<i>Myrmecia</i> spp.	Hormiga saltadora
	<i>Pogonomyrmex</i> spp.	Hormiga recolectora
	<i>Pachycondyla</i> spp.	

pertenecen al orden Hymenoptera. Hay tres familias de Hymenoptera importantes en alergia: Apidae, Vespidae y Formicidae (tabla 15-1). En la figura 15-1 se muestran representantes seleccionados de estas familias. Las avispas del género *Vespula* (*yellow jacket* o chaqueta amarilla) son las responsables más habituales en la zona norte de Norteamérica y Europa, mientras que las del género *Polistes* están implicadas con más frecuencia en las áreas de la costa del Golfo de EE.UU. y en la costa mediterránea de Europa. Las hormigas picadoras son una causa cada vez más prevalente de anafilaxia en EE.UU., Asia y Australia.

Apidae

Las abejas son relativamente dóciles y pocas veces pican o atacan en enjambre sin una provocación considerable. Las abejas africanas se parecen a las otras abejas e inoculan el mismo veneno cuando pican, pero tienen tendencia a atacar en enjambre y a picar en gran número. Si se sufre un gran número de picaduras a la vez se pueden sufrir reacciones tóxicas, que han sido mortales para el ganado y el ser humano; esto ha hecho que estos insectos reciban el nombre de *abejas asesinas*.

Los abejorros no suelen ser agresivos y no suelen picar. Las reacciones alérgicas a picaduras de abejorro (especie *Bombus*) se producen sobre todo en trabajadores de invernaderos. El veneno de abejorros presenta una reactividad cruzada muy limitada con el de las abejas.

Vespidae

Los vespídeos utilizan pulpa de madera para construir nidos que contienen una o más capas de panales, cada una de las cuales tiene un gran número de celdillas. Estas capas de panales están unidas en disposición vertical y suelen estar rodeadas por capas externas que recuerdan al papel maché. El aparato picador de los vespídeos suele tener unas púas más finas que el de los ápidos y no se suele desprender del insecto, por lo que los vespídeos pueden picar de forma repetida. Algunas especies de *Vespula* sí dejan el aparato picador en la piel, por lo que esto no es exclusivo de las abejas.

Las avispas *Vespula* son muy agresivas y pueden picar sin motivo aparente, sobre todo en otoño, cuando las poblaciones más grandes compiten por unos suministros limitados de alimentos. Los nidos de estas avispas se sitúan en el suelo o en grietas de edificios o de materiales de jardinería doméstica.

Los avispones amarillos y los avispones de cara blanca (cara calva) (género *Dolichovespula*) son avispas que anidan en zonas elevadas y están presentes en Norteamérica, pero no en Europa. Suelen construir sus nidos en arbustos y árboles, y su sensibilidad a la vibración puede iniciar su conducta defensiva de picadura.

Las avispas del papel son principalmente del género *Polistes*. El color de las avispas varía en gran medida y pueden ser negras, marrones, rojas o rayadas. Las avispas del género *Polistes* son algo menos agresivas que las avispas del género *Vespula* y que los avispones, pero pican con facilidad cuando se les molesta, con la posibilidad de picar de forma reiterada sin perder su aparato picador.



Figura 15-1 Insectos picadores del orden Hymenoptera. A. Abeja (*Apis mellifera*). B. *Vespula maculifrons*. C. Avispón de cara blanca (*Dolichovespula maculata*). D. Avispa del papel (*Polistes exclamans*). E. Hormiga de fuego importada (*Solenopsis invicta*). (Reproducida con autorización de ALK-Abelló A/S, Høsholm, Dinamarca 2012, ALK.)

Formicidae

Las hormigas de la familia Formicidae tienen un auténtico aparato picador. Las hormigas del género *Solenopsis* están ampliamente distribuidas en el sudeste de EE.UU. y las picaduras se producen con tanta frecuencia que, en muchas áreas, hasta el 50% de la población sufre picaduras cada año⁴. En la mayoría de los casos, se producen múltiples picaduras de varias hormigas, aunque no son dolorosas. Las lesiones individuales forman pústulas estériles que se infectan si se excorían o si se abren.

Otros géneros de formícidos son las hormigas recolectoras (*Pogonomyrmex* spp.) presentes en áreas occidentales de EE.UU., Canadá y México, las hormigas saltadoras (*Myrmecia pilosula*) y las hormigas asiáticas (*Pachycondyla* spp.), de las que se ha descrito que causan reacciones alérgicas.

VENENOS DE INSECTOS

Los extractos comerciales se preparan a partir de venenos de himenópteros (abeja, avispa *Vespula*, avispa amarilla, avispa de cara blanca y avispa *Polistes*) y de cuerpos importados de hormigas de fuego. Aunque el veneno de hormigas de fuego importadas es mejor, sus extractos de cuerpo completo contienen cantidades suficientes de alérgenos del veneno para tener utilidad clínica.

La mayoría de los venenos nativos contienen amins vasoactivas, acetilcolina y cininas, que explican la quemazón, dolor y prurito localizados que se sienten después de una picadura. Algunos componentes del veneno pueden causar reacciones tóxicas, incluyendo complicaciones neurológicas. Dentro de la familia Vespidae, existe una amplia alergenicidad cruzada entre los venenos de distintos géneros. Esto no sucede en las familias Apidae y Formicidae. Los venenos de abejas y abejorros presentan una reactividad cruzada limitada, pero la mayoría de los pacientes con alergia a abejorros no presentan reactividad cruzada al veneno de abejas. Existe una reactividad cruzada significativa entre las diversas especies de hormigas de fuego (*Solenopsis*) y entre las hormigas recolectoras (*Pogonomyrmex*), pero ambos géneros no reaccionan de forma cruzada entre sí. Los venenos de las distintas familias de insectos prácticamente no tienen reactividad cruzada. La reactividad cruzada entre los venenos de abeja y vespídidos es limitada e infrecuente. Parte de ella puede estar relacionada con determinantes de carbohidratos de significado clínico incierto. La reactividad cruzada puede distinguirse de la sensibilización múltiple analizando el suero en un inmunoanálisis de inhibición, o midiendo la IgE específica utilizando alérgenos de veneno recombinantes.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES

Las picaduras de insectos provocan reacciones que se clasifican como «locales» o «sistémicas» según su distribución. La mayoría de las reacciones locales extensas corresponden a una reacción de fase tardía dependiente de IgE que es leve al principio, pero que aumenta después de 12-24 horas hasta un diámetro que a menudo supera los 10-20 cm. Estas reacciones pueden manifestarse con una estría linfangítica hacia la axila o la región inguinal, pero esto representa el drenaje de mediadores inflamatorios, en lugar de un proceso infeccioso. Una reacción local extensa remite después de 5-10 días y no es peligrosa, salvo por una posible compresión anatómica localizada, sobre todo en la cabeza, cuello, lengua o faringe.

Una reacción sistémica provoca síntomas y signos en uno o más sistemas anatómicos distantes al lugar de la picadura, lo que suele corresponder a anafilaxia mediada por IgE. Los pacientes pueden presentar signos cutáneos (p. ej., urticaria generalizada, angioedema, rubefacción, prurito), alteraciones respiratorias (p. ej., opresión faríngea, disfagia, disnea, estridor o disfonía, opresión torácica, sibilancias), o un componente circulatorio (p. ej., mareo, hipotensión, pérdida de conocimiento, shock). Con menos frecuencia, se producen síntomas digestivos (p. ej., calambres, diarrea, náuseas, vómitos) o calambres uterinos. La anafilaxia cardíaca después de la picadura de insectos puede causar vasoespasmo coronario, taquiarritmias o bradicardia, incluso sin que existan anomalías coronarias o cardíacas subyacentes. El diagnóstico de la reacción aguda puede ser difícil cuando la hipotensión o las manifestaciones cardíacas se producen sin ningún otro signo o síntoma. La ausencia de urticaria o de angioedema se asocia con reacciones más graves a las picaduras. Los niños tienen una frecuencia mayor de reacciones cutáneas aisladas y una frecuencia menor de síntomas vasculares o de shock anafiláctico en comparación con los adultos.

Las reacciones sistémicas pueden deberse a trastornos subyacentes de los mastocitos en el 1-2% de los casos⁵. Hasta el 25% de los pacientes con reacciones anafilácticas graves al veneno tienen una concentración sérica basal elevada de triptasa. El shock hipotensivo sin urticaria después de una picadura sugiere mastocitosis. Las reacciones sistémicas pueden estar causadas en ocasiones por los efectos tóxicos de sustancias vasoactivas procedentes de un gran número de picaduras. Un envenenamiento masivo debido a un gran número de picaduras puede causar

reacciones potencialmente mortales, con insuficiencia renal, rabdomiólisis, hemólisis y síndrome de dificultad respiratoria aguda o de coagulación intravascular diseminada. Se han descrito casos de crisis comiciales, sobre todo tras múltiples picaduras de hormigas de fuego. Las reacciones inusuales de mecanismos desconocidos suelen ser de tipo diferido, como reacciones similares a la enfermedad del suero, encefalitis, neuropatías periféricas y craneales, glomerulonefritis, miocarditis y síndrome de Guillain-Barré.

EVALUACIÓN DEL PACIENTE Y DIAGNÓSTICO

La evaluación diagnóstica de los pacientes con sospecha de alergia a picaduras de insectos consta de una anamnesis histórica, así como de una serie de pruebas de laboratorio que proporcionan información útil sobre el diagnóstico, el pronóstico (riesgo relativo de reacción) y el resultado a largo plazo con ITV (tabla 15-2). La estrategia actual para el diagnóstico de la alergia a picaduras de insectos se resume en el cuadro 15-1³. Las pruebas diagnósticas para los anticuerpos IgE específicos de veneno mediante pruebas cutáneas o análisis séricos se recomiendan en todas las personas con antecedentes de reacciones sistémicas a picaduras de insectos, a excepción de los niños cuyas reacciones se limiten a manifestaciones cutáneas. El fundamento de las pruebas diagnósticas consiste en confirmar el diagnóstico en pacientes candidatos a recibir inmunoterapia con veneno en función de su historia clínica y en identificar los venenos que deben incluirse en el tratamiento.

Anamnesis

El diagnóstico de la alergia a la picadura de insectos se basa en la anamnesis como evidencia primaria de reactividad alérgica, porque los anticuerpos IgE específicos del veneno están presentes en muchas personas sin reactividad clínica. Los médicos deberían preguntar sobre reacciones graves a picaduras de insectos cuando realicen una historia clínica completa, porque la mayoría de las personas no mencionan el episodio durante una anamnesis rutinaria. La anamnesis debería revisarse detalladamente respecto a la localización y la secuencia cronológica de las picaduras, la evolución temporal de la reacción y todos los síntomas y tratamientos asociados. Las medicaciones actuales, como los agentes bloqueantes β -adrenérgicos y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), pueden contribuir significativamente a la gravedad de la reacción anafiláctica.

TABLA 15-2 Evaluación diagnóstica de la alergia a picaduras de insectos

Variable	Anamnesis	Prueba cutánea	IgE específica	PAB	Alérgeno recombinante	Inhibición de RAST	Triptasa basal
Diagnóstico							
Ausencia de reacción	X						
RLE	X						
RS leve	X	X	X				
Anafilaxia	X	X	X	X	X	X	X
Predice una reacción grave (a picaduras o a ITV)	X			X			X
Reactividad cruzada (AB/ACA)					X	X	
Interrumpir ITV	X			X			X

AB, abeja; ACA, avispa género *Vespula*; ITV, inmunoterapia con veneno; PAB, prueba de activación de basófilos; RLE, reacción local extensa; RS, reacción sistémica.

(De: Golden DBK. Advances in diagnosis and management of insect sting allergy. Ann Allergy Asthma Immunol 2013;111:84-89.)

Cuadro 15-1 Diagnóstico actual

- Antecedentes de reacción alérgica sistémica a una picadura
- Prueba positiva para IgE específica de veneno (mediante análisis sérico o pruebas cutáneas)
- El grado de sensibilidad (mediante análisis sérico o pruebas cutáneas) se correlaciona con la frecuencia, pero no con la gravedad de la reacción por picadura
- Riesgo bajo si solo ha habido reacciones locales extensas previas
- Riesgo bajo en niños con reacciones sistémicas leves (cutáneas)
- La calidad de vida y la frecuencia de exposición deben tenerse en cuenta

Pruebas cutáneas

El método estándar de pruebas cutáneas utiliza la técnica intradérmica que está bien validada, utilizando los cinco extractos proteicos de veneno de himenópteros a concentraciones en el rango de 0,001-1,0 µg/ml. La sensibilidad a las hormigas de fuego puede evaluarse con una precisión diagnóstica razonable utilizando extractos del cuerpo completo de hormigas de fuego importadas.

Los resultados de las pruebas cutáneas son claramente positivos para la mayoría de los pacientes con una anamnesis convincente, pero pueden ser negativos en más del 20% de los casos. En los días o semanas posteriores a una reacción por picadura, algunos pacientes tienen resultados negativos en las pruebas cutáneas, lo que se atribuye a un período refractario de anergia (ausencia de la respuesta inmunitaria esperada); deberían repetirse las pruebas después de 4-6 semanas. Unos resultados negativos en las pruebas cutáneas en un paciente con antecedentes positivos pueden reflejar la pérdida de sensibilidad en una persona con antecedentes antiguos de reacción a picaduras. Algunos casos de anafilaxia a picaduras pueden no estar mediados por IgE o ser atribuibles a una mastocitosis subclínica (indolente). Algunas personas con resultados negativos en las pruebas cutáneas con veneno tendrán reacciones sistémicas ante picaduras posteriores. La mayoría de los pacientes con resultados negativos en las pruebas cutáneas con veneno tienen anticuerpos IgE específicos del veneno detectables en el suero. Por estos motivos, los pacientes con resultados negativos en las pruebas cutáneas y unos antecedentes convincentes de anafilaxia deberían evaluarse con más detalle mediante pruebas serológicas y, si los resultados siguen siendo negativos, las pruebas cutáneas deberían repetirse después de 3-6 meses.

Las sensibilidades en las pruebas cutáneas con veneno tienen distintos patrones. Debido a la reactividad cruzada, casi todos los pacientes que tienen un resultado positivo en las pruebas cutáneas en respuesta al veneno de avispas *Vespula* también tendrán pruebas cutáneas positivas a uno o ambos de los venenos de avispon, y alrededor de la mitad tendrán pruebas positivas al veneno de avispas *Polistes*. El grado de sensibilidad de las pruebas cutáneas no se correlaciona con fiabilidad con el grado de reacción a la picadura. Las pruebas cutáneas más reactivas pueden observarse en pacientes que han tenido solo reacciones locales extensas y que presentan un riesgo muy bajo de anafilaxia, mientras que algunos pacientes que han tenido un shock anafiláctico casi mortal solo presentan una reactividad cutánea débil.

Pruebas in vitro

El diagnóstico de alergia a la picadura de insectos mediante la detección de anticuerpos IgE específicos de alérgeno en el suero ha mejorado en gran medida en los últimos 10 años. Una concentración elevada de IgE específica del veneno suele ser diagnóstica, pero una concentración baja es más difícil de detectar con fiabilidad. Las pruebas cutáneas al veneno y los análisis de IgE específicos del veneno presentan una correlación imperfecta. El último procedimiento tiene resultados negativos hasta en el 20% de los pacientes con pruebas cutáneas positivas, y los resultados de la prueba cutánea con veneno son negativos casi en el 10% de las personas con cifras elevadas de anticuerpos IgE. Ninguna prueba por sí sola puede detectar todos los casos de alergia a picaduras de insectos, y cada prueba es útil como complemento de la otra. La relevancia clínica de un análisis positivo de anticuerpos IgE con un resultado negativo de la prueba cutánea no se conoce en todos los casos, pero se asocia claramente con el riesgo de reacción sistémica a una picadura.

Prueba de provocación con picadura

Se ha supuesto que la prueba definitiva para determinar si una persona tendrá una reacción sistémica a una picadura es observar el resultado de una provocación supervisada mediante la picadura de un insecto vivo. Este procedimiento se ha utilizado como patrón oro en estudios de investigación sobre la eficacia de la ITV y para determinar la tasa de recidiva tras la interrupción de la ITV. La provocación con picadura de pacientes no tratados que presentan antecedentes de reacciones sistémicas previas a picaduras y con posibles resultados positivos en la prueba cutánea con veneno ha dado lugar a tasas de reacción sistémica del 30-65%. Esta variabilidad refleja en parte la variabilidad del insecto causal. La cantidad de proteína del veneno inyectada durante una picadura es relativamente constante para las abejas, pero varía en gran medida para los vespidos. Se ha propuesto el uso rutinario de una provocación mediante picadura de insecto vivo como procedimiento diagnóstico para la selección de los pacientes que van a recibir inmunoterapia, pero ha habido objeciones éticas y prácticas. Además, la falta de reacción a una

única provocación con picadura tiene una relevancia clínica limitada, porque una picadura posterior aún puede causar una reacción sistémica hasta en el 20% de los casos.

TRATAMIENTO DE LAS REACCIONES AGUDAS

Las reacciones locales extensas, si son graves o si afectan a la cabeza y el cuello, se tratan mejor con un ciclo corto de corticoides orales (p. ej., dosis inicial de 40-60 mg de prednisona, con pauta descendente hasta su interrupción en 4-6 días). Para obtener los mejores resultados, los corticoides deberían comenzarse en un plazo de unas horas tras la picadura en los pacientes con antecedentes conocidos de reacciones locales extensas a las picaduras. Las reacciones más leves pueden tratarse de forma conservadora, mediante compresas frías y medicación para el prurito o el dolor. Las reacciones locales extensas pueden confundirse con celulitis, sobre todo en las extremidades, mientras que una inflamación intensa puede causar una linfangitis aparente dirigida hacia los ganglios axilares o inguinales. Cuando esta reacción se produce 24-48 horas después de la picadura, la infección es muy improbable, y el tratamiento puede incluir hielo y corticoides orales en dosis moderada, pero los antibióticos no son necesarios.

Las reacciones sistémicas requieren una intervención más urgente y una monitorización estrecha. La urticaria puede responder a antihistamínicos H₁ solos, pero las reacciones anafilácticas requieren la inyección de epinefrina. Cualquier signo de hipotensión o de obstrucción respiratoria debería tratarse enseguida con epinefrina acuosa por vía intramuscular en la cara anterolateral del muslo y debería ser objeto de atención médica urgente y observación durante 3-6 horas. La dosis recomendada de epinefrina es de 0,3-0,5 mg (0,3-0,5 ml de una solución 1:1.000 peso/volumen) para adultos y de 0,01 mg/kg para niños hasta un máximo de 0,3 mg. Después de utilizar epinefrina autoinyectable, el paciente debería ser trasladado a un servicio de urgencias para su observación y para recibir más tratamiento, si es preciso. Algunos pacientes con antecedentes de reacciones sistémicas de inicio rápido o muy graves pueden requerir un tratamiento inmediato después de la picadura. Un retraso en el uso de la epinefrina ha contribuido a que se produzcan reacciones mortales, y algunos pacientes con shock anafiláctico son refractarios a la epinefrina. Por ejemplo, los pacientes que toman fármacos β-bloqueantes pueden ser refractarios a los efectos de la epinefrina; la inyección de glucagón puede ser beneficiosa en estos casos. En algunos pacientes, la anafilaxia se prolonga o recidiva durante 6-24 horas y puede requerir cuidados médicos intensivos. Los pacientes con hipotensión deberían mantenerse en decúbito supino con las piernas elevadas, porque la posición erguida se ha asociado con muerte súbita debido a la ausencia de retorno venoso (síndrome del ventrículo vacío).

El tratamiento de urgencia de la anafilaxia requiere educación del paciente antes del alta. El riesgo de recidiva debería describirse claramente, y el uso de epinefrina autoinyectable requiere formación y seguimiento constantes. Muchos pacientes no reciben información específica sobre la necesidad de epinefrina autoinyectable ni son derivados a una consulta de alergia para recibir tratamiento preventivo. Esto es importante, porque las personas afectadas a menudo creen que la reacción se produjo por casualidad y no informan a sus médicos personales.

PREVENCIÓN DE LAS REACCIONES AGUDAS

Los pacientes deberían evitar exposiciones de alto riesgo, como el trabajo en el campo y en el jardín, los contenedores de basura y las áreas de exteriores donde se expongan alimentos y bebidas. Los alimentos y las bebidas de sabores, las botellas y las pajitas pueden albergar un insecto de forma insospechada y ser motivo de picadura en la lengua o la faringe (cuadro 15-2). Evitar la ropa de colores llamativos no ha demostrado ser una medida eficaz; los repelentes de insectos tienen un efecto escaso o nulo.

Kits de epinefrina

Los autoinyectores de epinefrina (disponibles en EE.UU. en dosis de 0,3 mg y 0,15 mg) deberían prescribirse, y su uso debería explicarse a todos los pacientes con riesgo de anafilaxia. La edad a la que debería prescribirse un autoinyector de dosis adulta en lugar de uno de dosis pediátrica no está clara, pero se puede tomar como referencia el momento en el que el niño alcanza un peso de 25-30 kg. Incluso cuando se prescriben kits de epinefrina, los pacientes a menudo no llevan el inyector consigo o difieren su uso cuando sufren una reacción. Los pacientes, los cuidadores en

Cuadro 15-2 Información al paciente para limitar los riesgos de picaduras de insectos

- Cuando se está al aire libre, evitar beber de latas o pajitas que puedan albergar insectos picadores.
- Tener precaución cuando se realicen trabajos de jardinería, al manipular basura, al hacer picnic, natación o ciclismo, al ir en vehículos descapotables, ir en botes, hacer camping u otras actividades al aire libre.
- Siempre llevar zapatos cuando se está al aire libre.
- Evitar ropa holgada que pueda atrapar los insectos. Los insectos son atraídos por colores llamativos y patrones florales. Llevar ropa de colores claros: blanco, verde, beis y caqui.
- Evitar perfumes, lociones, jabones, lociones o preparados capilares muy aromáticos.
- Buscar la presencia de insectos en vehículos antes de conducir y mantener las ventanillas del vehículo cerradas.
- Evitar los movimientos rápidos o bruscos alrededor de los insectos. Permanecer inmóvil. La mayoría de los insectos no pican si no se les provoca.
- Todos los nidos o colmenas en las cercanías de la casa debe eliminarlos un exterminador profesional y no el paciente con sensibilidad a los insectos.
- Los repelentes de insectos no disuaden a los insectos picadores. La inmunoterapia no reduce la necesidad de otras medidas de prevención.
- Llevar siempre un colgante o pulsera identificativa.
- Tener disponible siempre un kit de inyección de epinefrina, sobre todo en caso de riesgo de anafilaxia; instruir a los familiares y a los compañeros sobre su uso.
- Buscar atención médica inmediatamente después de haber administrado el tratamiento urgente.

(De: Golden DBK: Insect allergy. En: Manual of Allergy and Immunology, 5.ª edición. (Eds.: DC Adelman, T Casale, J Corren), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2012, págs. 278-291.)

Cuadro 15-3 Pacientes con riesgo bajo de anafilaxia

- Población general
- Sensibilización asintomática
- Pacientes que reciben inmunoterapia con veneno
- Niños con reacciones cutáneas sistémicas
- Pacientes con reacciones locales extensas
- Pacientes que han completado 5 años de inmunoterapia con veneno

los hogares y colegios, así como los médicos, requieren una educación inicial y de seguimiento sobre el uso correcto del dispositivo y sobre el modo de identificar la fecha de caducidad de la unidad y de sustituir con prontitud las unidades caducadas.

La prescripción de un inyector de epinefrina debería plantearse siempre que exista un riesgo conocido de anafilaxia. Sin embargo, la prescripción provoca miedo en algunas personas y tranquilidad en otras. Varios estudios han descrito la carga psicológica que suponen las prescripciones de epinefrina, así como su frecuente impacto negativo sobre la calidad de vida (en comparación con la ITV, que mejora la calidad de vida)⁶. Cuando la ITV está indicada, existe una indicación clara para la prescripción de epinefrina. En las personas que tienen un riesgo bajo de anafilaxia por picaduras (**cuadro 15-3**), la prescripción de un inyector de epinefrina depende del criterio clínico y puede comentarse con el paciente. Existe un cierto desacuerdo sobre cuándo es necesario prescribir epinefrina cuando las probabilidades de que se vaya a necesitar son relativamente bajas, pero si se identifica el riesgo, es razonable ofrecer su prescripción y comentarla con el paciente.

FACTORES PREDICTIVOS DE RIESGO DE ANAFILAXIA A LAS PICADURAS

Historia natural

El pronóstico de los pacientes afectados se basa en el conocimiento de la historia natural de la afección (**tabla 15-3**) y en factores clínicos y marcadores biológicos específicos (**tabla 15-4**). La probabilidad de que una picadura futura provoque una reacción alérgica depende de los antecedentes y del estatus inmunológico del paciente. Debido a que uno de cada cinco adultos sanos tiene anticuerpos IgE específicos de veneno detectables, no se recomienda realizar análisis a personas asintomáticas.

En pacientes con resultados positivos en las pruebas cutáneas con veneno y que han tenido reacciones sistémicas previas, el resultado de la siguiente picadura es un tanto impredecible, porque pueden producirse reacciones sistémicas en algunas ocasiones, pero no en otras. La frecuencia media de reacción sistémica a una picadura posterior se ha estimado en un 45% (rango, 30-65%). Incluso en los pacientes que no tienen reacción a una provocación con picadura, el 20% tendrá una reacción sistémica a una picadura posterior.

TABLA 15-3 Riesgo de reacciones sistémicas y recomendaciones clínicas basadas en la reacción a picaduras previas y en los resultados de pruebas cutáneas con veneno y/o análisis de IgE sérica

Reacción previa a una picadura	Prueba cutánea y/o análisis de IgE sérica	Probabilidad de reacción sistémica futura a una picadura		Recomendación clínica
		Cualquiera	Grave	
Ninguna	Positivos	10-15%	5%	Evitación
Local extensa	Positivos	5-10%	2%	Evitación
Sistémica cutánea				
Niños	Positivos	1-10%	<3%	Evitación
Adultos	Positivos	10-20%	<5%	Inmunoterapia con veneno
Sistémica moderada	Positivos	30-50%	10%	Inmunoterapia con veneno
Anafilaxia	Positivos	50-75%	30%	Inmunoterapia con veneno
Anafilaxia	Negativos	5-10%	30%	Repetir prueba cutánea/ análisis de IgE sérica

(De: Golden DBK. Allergic reactions to hymenoptera. ACP Medicine 2011. DOI 10.2310/7900.1129.)

TABLA 15-4 Factores predictivos del riesgo de reacción sistémica a picaduras de insectos

Historia natural	Pruebas de cribado y marcadores
Gravedad de la reacción previa	Prueba cutánea con veneno
Especie de insecto	IgE específica de veneno
Edad, sexo	Prueba de activación de los basófilos
Ausencia de urticaria o angioedema	Valor sérico basal de triptasa
Fármacos	Factor activador de plaquetas (PAF) acetilhidrolasa
Picaduras múltiples o secuenciales	Enzima convertidora de angiotensina (ECA)

El riesgo de recidiva es mayor para las personas alérgicas a las picaduras de abeja que para las alérgicas a vespídos, mayor en adultos que en niños y mayor en pacientes que han tenido previamente reacciones sistémicas más graves que para quienes han tenido reacciones sistémicas más leves. En contra de lo que suele creerse, es infrecuente que los pacientes tengan reacciones más graves con cada picadura posterior.

Hay varios subtipos de personas con análisis positivos de IgE frente al veneno que tienen un riesgo bajo de anafilaxia por picadura ([cuadro 15-3](#)). Las personas con reacciones locales más extensas siempre tienen reacciones similares con las picaduras repetidas. El riesgo de reacciones sistémicas (no todas las cuales son graves) en las personas con reacciones locales extensas es del 4-10%. El nivel de sensibilidad observado en una prueba cutánea con veneno o la concentración de IgE específica no predice los casos futuros, y ninguna característica clínica o de laboratorio diferencia a los pacientes que progresarán a reacciones sistémicas de quienes seguirán teniendo solo reacciones locales extensas a las picaduras. La evaluación y el tratamiento de las reacciones locales extensas se resumen en la [figura 15-2](#).

En los niños con antecedentes de reacciones sistémicas a las picaduras, las pruebas cutáneas o la concentración de IgE específica se negativizan en el 25-50% después de un promedio de 10 años de seguimiento sin ITV. Durante 10-20 años de seguimiento, los niños que habían tenido reacciones sistémicas estrictamente cutáneas tenían un 10-15% de probabilidades de presentar reacciones sistémicas posteriores (en la mayoría de los casos, más leves que la reacción previa) y sólo alrededor de un 3% de probabilidades de reacciones más graves con síntomas respiratorios o circulatorios. Quienes habían tenido reacciones moderadas o graves en la infancia tenían un riesgo significativamente mayor de reacción en la edad adulta, estimado en un 30%⁷.

La probabilidad de progresión de una reacción leve (cutánea) a una reacción más grave no se ha determinado de forma concluyente en adultos. Varios estudios retrospectivos han mostrado una progresión más frecuente, pero en los estudios prospectivos con provocación mediante picadura se ha observado un riesgo muy bajo de progresión (<5%).

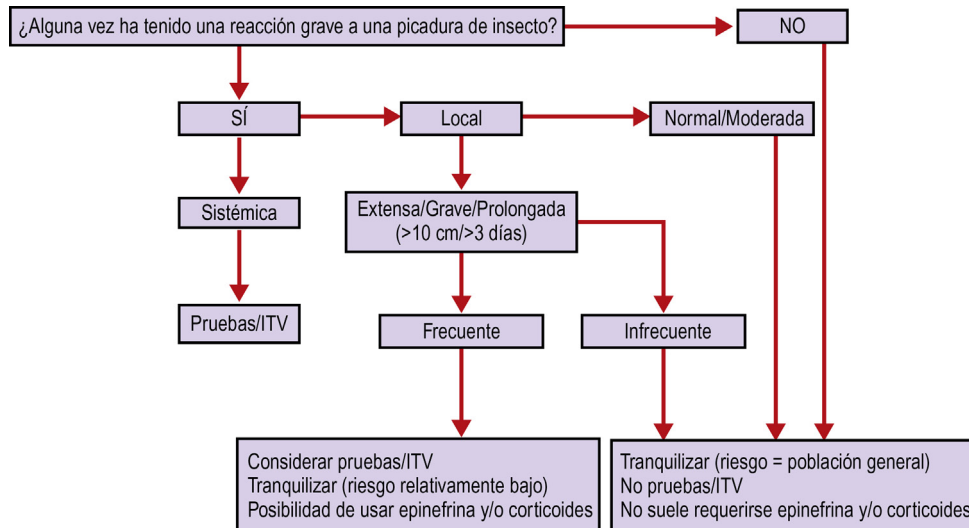


Figura 15-2 Algoritmo para las reacciones locales extensas. (De: Golden DBK. *Large local reactions to insect stings*. *J Allergy Clin Immunol: In Pract* 2015;3(3):331-334.)

Marcadores de riesgo de anafilaxia a las picaduras

Los factores de riesgo de reacciones graves a las picaduras de insectos basados en la historia natural y en las pruebas in vitro se muestran en la [tabla 15-4](#). Los antecedentes (es decir, gravedad y patrón de las reacciones previas a las picaduras) han sido el factor predictivo más fiable de la gravedad de las reacciones subsiguientes a las picaduras. La ausencia de urticaria o de angioedema durante la anafilaxia, así como un inicio rápido, se asocian con una mayor frecuencia de reacción grave. Los marcadores medibles que predicen el riesgo de reacción sistémica a una picadura se resumen en la [tabla 15-4](#). Los resultados de las pruebas cutáneas y de los análisis de IgE específica se correlacionan mejor con la frecuencia de reacciones a picaduras que con la gravedad de las reacciones. La concentración sérica basal de triptasa se correlaciona estrechamente con el riesgo de anafilaxia grave por una picadura. Es probable que las determinaciones anormales de otros mediadores de los mastocitos puedan reflejar un mayor riesgo de anafilaxia grave. Esto es válido para el factor activador plaquetario (PAF). La concentración de PAF se correlaciona con la actividad sérica de PAF acetilhidrolasa.

Otra preocupación creciente ha sido el efecto de los fármacos sobre el riesgo de reacción. Los β -bloqueantes pueden aumentar el riesgo de anafilaxia, sobre todo al interferir con los efectos de la epinefrina. Los β -bloqueantes deberían evitarse en todos los pacientes con riesgo de anafilaxia, incluidos los que tienen alergia a picaduras de insectos y en quienes reciben inmunoterapia con alérgenos. Sin embargo, el análisis de riesgos ha sugerido que en muchos pacientes con enfermedad cardiovascular, la interrupción de los β -bloqueantes puede crear un riesgo mayor que el hecho de no interrumpir el fármaco durante la ITV. Por tanto, es aceptable continuar la ITV en pacientes que reciben β -bloqueantes, cuando sea necesario. Otra preocupación ha sido el riesgo de anafilaxia en pacientes que toman IECA. En algunas publicaciones se ha sugerido que existe un riesgo significativo de anafilaxia más grave, pero otras no han apuntado en ese sentido.

La actividad sérica basal de triptasa puede predecir una anafilaxia grave por picadura y ha sido un factor predictivo útil de reacción sistémica durante la ITV, de ineficacia de la ITV y de recidiva de anafilaxia por picadura después de interrumpir la ITV. Una concentración sérica basal elevada de triptasa suele indicar una mastocitosis subyacente, que se produce en alrededor del 1-2% de los pacientes con anafilaxia por picadura. La anafilaxia por picadura es la causa más frecuente de anafilaxia en pacientes con mastocitosis subclínica y puede ser el signo de presentación de la enfermedad⁵.

INMUNOTERAPIA CON VENENO

Indicaciones

La ITV es el tratamiento de elección para la prevención de las reacciones alérgicas sistémicas a las picaduras de insectos, pero requiere una selección cuidadosa de los pacientes ([tabla 15-3](#))³.

La ITV está indicada en pacientes con antecedentes de reacción alérgica sistémica previa a una picadura y resultados positivos en las pruebas cutáneas con veneno o en un análisis de IgE específica de veneno. Los pacientes con anafilaxia reciente y grave tienen el máximo riesgo (40-70%) y requieren ITV. El riesgo más bajo de anafilaxia (<10%) se ha observado en niños y adultos con antecedentes de reacciones locales extensas y en niños con reacciones sistémicas limitadas a signos y síntomas cutáneos, pero sin manifestaciones respiratorias ni vasculares. La ITV no suele ser necesaria para pacientes con el riesgo más bajo de anafilaxia. Algunos pacientes de bajo riesgo solicitan tratamiento por el miedo a sufrir una reacción, con el consiguiente impacto sobre su estilo de vida. La calidad de vida está alterada en pacientes con antecedentes de reacciones sistémicas y mejora gracias a la ITV, pero no por la prescripción de epinefrina autoinyectable.

El riesgo de una reacción anafiláctica grave a una picadura posterior en adultos con antecedentes de reacciones sistémicas leves no está claro, porque las publicaciones muestran resultados heterogéneos. Por ese motivo, la ITV se recomienda en adultos con reacciones sistémicas cutáneas. Ninguna prueba predice qué pacientes progresarán de las reacciones locales extensas o sistémicas cutáneas a reacciones anafilácticas más graves. Existe evidencia de que la ITV inhibe las reacciones locales a las picaduras, lo que puede ser beneficioso en pacientes que presentan reacciones locales frecuentes y graves.

Seguridad

Las reacciones adversas a la ITV no son más frecuentes que las reacciones durante la inmunoterapia con alérgenos inhalados. Los síntomas sistémicos se producen en el 5-15% de los pacientes durante el incremento inicial de la dosis, con independencia de cuál de las dos pautas estándar se utilice. Existe una asociación entre las reacciones sistémicas graves o repetidas a las inyecciones y la enfermedad de los mastocitos subyacente (p. ej., mastocitosis, urticaria pigmentosa, elevación de la concentración sérica basal de triptasa).

Las reacciones sistémicas a las inyecciones de veneno son más frecuentes en pacientes tratados con veneno de abeja que en los tratados con veneno de avispa *Vespula*. La mayoría de las reacciones sistémicas son leves, y menos del 5% de los pacientes que reciben ITV requieren tratamiento con epinefrina por una reacción con la inyección.

El tratamiento previo con antihistamínicos o con un modificador de los leucotrienos reduce las reacciones locales a las inyecciones. Los antihistamínicos también disminuyen la frecuencia de las reacciones sistémicas a la ITV y a las picaduras subsiguientes. En el caso infrecuente de que se produzcan reacciones sistémicas recidivantes a las inyecciones, el tratamiento puede simplificarse a un único veneno y administrarse en dosis divididas, a intervalos de 30 minutos. En pacientes con reacciones sistémicas recidivantes a la ITV, una ITV en pauta rápida o el tratamiento con omalizumab han tenido éxito. Las reacciones locales extensas a las inyecciones de veneno se producen hasta en el 50% de los pacientes, pero puede ser necesario mantener el aumento de la dosis a pesar de la presencia de reacciones locales moderadamente graves para alcanzar la dosis de mantenimiento completa. Aunque las reacciones locales extensas a las inyecciones de veneno no han predicho las reacciones sistémicas a dosis posteriores, se ha descrito una asociación en el caso de la inmunoterapia con hormiga de fuego. Al igual que en la inmunoterapia inhalada, la ITV de mantenimiento se considera aceptable durante el embarazo.

Eficacia

La ITV con venenos de vespídos tiene una eficacia del 85-95% a la hora de prevenir las reacciones sistémicas a las picaduras, pero la eficacia de la ITV con veneno de abejas sólo es del 75-85%. La ITV con veneno de *Myrmecia pilosula* se ha asociado con una protección completa frente a la provocación con picadura en más del 95% de los pacientes. Incluso en los casos que se consideran fracasos del tratamiento, las reacciones repetidas a las picaduras suelen ser más leves que las reacciones previas al tratamiento. El fracaso terapéutico puede superarse con dosis de tratamiento más altas (p. ej., 200 µg). La ITV fracasa en el 25% de los pacientes con mastocitosis subyacente.

La ITV se ha usado como modelo para estudiar el mecanismo de la inmunoterapia. La evidencia respalda la función de la IgG en la intercepción del alérgeno y en la facilitación de las respuestas de los linfocitos. La inmunoterapia induce la supresión de las pruebas cutáneas con veneno y los anticuerpos IgE específicos, y reduce la liberación de histamina o leucotrienos por los mastocitos. Los estudios sobre la ITV han determinado que la interleucina-10 (IL-10) tiene un papel importante en la supresión de las citocinas Th₂ durante la ITV y sugieren que los linfocitos T reguladores

intervienen en los efectos protectores de la ITV⁸. Otras investigaciones han identificado vías más específicas de la regulación de los linfocitos T y han identificado la participación de las células dendríticas. Otra vía novedosa corresponde al papel de los anticuerpos IgG4 en la facilitación de la presentación de antígenos a los linfocitos T y B que regulan la respuesta alérgica al veneno.

Especies y dosis de veneno

La selección de los extractos de veneno que se van a utilizar para la inmunoterapia depende de la reacción en la prueba cutánea o de la concentración de anticuerpos IgE específicos del veneno frente a cada veneno. El tratamiento debería incluir todos los venenos que provoquen una respuesta positiva, porque la anafilaxia a un veneno puede predisponer a la anafilaxia a otro veneno. Por este motivo, el tratamiento más frecuente para las sensibilidades a vespídos en EE.UU. se realiza con la preparación mixta de venenos de vespídos: 100µg de cada veneno de avispa *Vespula*, de avispa amarilla y de avispa de cara blanca. Aunque el tratamiento solo con veneno de *Vespula* puede proteger frente a las picaduras de avispas debido a la marcada reactividad cruzada de los venenos de *Vespula*, el tratamiento con venenos mixtos de vespídos proporciona una respuesta inmunitaria más sólida y una protección clínica más fiable. El resultado de la prueba cutánea también es positivo frente a venenos de avispas *Polistes* en al menos el 50% de los pacientes alérgicos a vespídos, y el tratamiento suele administrarse con una inyección diferente. El tratamiento con venenos de *Vespula* o con una mezcla de vespídos puede proteger frente a sus picaduras, pero esto sólo se ha demostrado en pacientes en quienes la IgE frente a veneno de avispa mostraba una reactividad cruzada completa con el veneno de *Vespula* determinada mediante inmunoanálisis de inhibición. En pacientes con positividad dual a venenos de abeja y de *Vespula*, las pruebas serológicas que utilizan alérgenos de veneno recombinantes permiten distinguir a los que tienen reactividad cruzada (que puede deberse a los determinantes de carbohidratos con reactividad cruzada presentes en los venenos nativos) de los que tienen una auténtica sensibilización dual.

La dosis de mantenimiento recomendada para la ITV es de 100µg de cada veneno. Los datos sobre el uso de dosis menores son limitados y se han descrito grados diversos de eficacia en adultos. Los pacientes que no logran una protección adecuada con la dosis de 100 µg suelen poder protegerse con dosis más elevadas. Las recomendaciones terapéuticas para los niños a partir de 3 años son las mismas que para los adultos. Sin embargo, algunos estudios han mostrado una eficacia y resultados a largo plazo similares con una dosis de 50 µg en niños.

Pautas

La ITV inicial sigue una pauta que puede variar según las recomendaciones del laboratorio fabricante que ha preparado el extracto alérgico y del nivel de precaución deseado por el clínico. En la [tabla 15-5](#) se muestran las pautas recomendadas para los dos productos disponibles en EE.UU. El régimen acelerado modificado (ALK-Abelló, Round Rock, Texas) es más rápido que el régimen tradicional (Hollister-Stier Laboratories, Spokane, Washington), logrando la dosis de mantenimiento con 8 inyecciones semanales en lugar de en 15 semanas, respectivamente. Estos regímenes muestran una eficacia y seguridad iguales. Una vez alcanzada la dosis completa, suele repetirse en 1 semana, de nuevo tras otras 2 semanas, y luego después de otras 3 semanas antes de comenzar el tratamiento de mantenimiento cada 4 semanas.

Los regímenes de ITV rápida administrados en 2-3 días han mostrado una eficacia y seguridad iguales, sin que hayan aparecido reacciones adversas con más frecuencia que con los regímenes tradicionales. Los regímenes ultrarrápidos, administrados a lo largo de un período de horas, se asocian con un mayor riesgo de reacciones graves⁹. La ITV rápida se ha empleado con éxito en pacientes que no pueden alcanzar las dosis de mantenimiento debido a la aparición de reacciones sistémicas repetidas cuando se usan pautas estándar. El uso de regímenes rápidos se ha convertido en el método rutinario en Europa debido a la disponibilidad regional de tratamiento especializado, así como en militares estadounidenses para acelerar la reincorporación al servicio.

Mantenimiento

La ITV de mantenimiento se administra cada 4 semanas durante al menos el primer año. Se han realizado pocos estudios sobre intervalos de mantenimiento más prolongados, pero la experiencia clínica respalda la práctica de ampliar el intervalo de mantenimiento a cada 6-8 semanas durante varios años en la mayoría de los casos. Algunos pacientes requieren dosis de mantenimiento cada 2-3 semanas para evitar las reacciones sistémicas. La ITV con un intervalo de 12 semanas

TABLA 15-5 Ejemplos de pautas posológicas convencionales para la inmunoterapia con veneno

Pauta 1*			Pauta 2*		
Semana n.º	Concentración (µg/ml)	Volumen (ml)	Semana n.º	Concentración (µg/ml)	Volumen (ml)
1	1,0	0,05	1a	0,01	0,1
			1b	0,1	0,1
			1c	1,0	0,1
2	1,0	0,1	2a	1,0	0,1
			2b	1,0	0,5
			2c	10	0,1
3	1,0	0,2	3a	10	0,1
			3b	10	0,5
			3c	10	1,0
4	1,0	0,4	4a	100	0,1
			4b	100	0,2
5	10	0,05	5a	100	0,2
			5b	100	0,3
6	10	0,1	6a	100	0,3
			6b	100	0,3
7	10	0,2	7a	100	0,4
			7b	100	0,4
8	10	0,4	8a	100	0,5
			8b	100	0,5
9	100	0,05	9	100	1,0
10	100	0,1	Mensualmente	100	1,0
11	100	0,2			
12	100	0,4			
13	100	0,6			
14	100	0,8			
15	100	1,0			
16	100	1,0			
18	100	1,0			
21	100	1,0			
Mensualmente	100	1,0			

*Las inyecciones suelen administrarse semanalmente. En la pauta 2 se prescriben 2-3 dosis, a intervalos de 30 minutos durante las primeras 8 semanas. Cuando se alcanza la dosis de mantenimiento, el intervalo puede aumentarse de semanal a mensualmente. La pauta 1 se basa en el prospecto de los extractos de veneno de Hollister-Stier (Spokane, Washington). La pauta 2 se basa en el prospecto de los extractos de veneno de ALK-Abelló (Round Rock, Texas).

ha demostrado ser eficaz para un tratamiento de mantenimiento ampliado después de varios años de tratamiento rutinario. La evaluación de mantenimiento debería incluir una revisión de la dosis y la frecuencia de las inyecciones, todas las reacciones adversas, cualquier picadura que se haya producido entre ellas y todas las medicaciones actuales. Las pruebas cutáneas o los inmunoanálisis pueden repetirse cada 2-3 años. Los resultados de la prueba cutánea con veneno se negativizan al menos en el 20% de los pacientes después de 5 años de tratamiento, pero el 50-60% tienen resultados negativos después de 7-10 años. La concentración de anticuerpos IgE específicos del veneno suele mantenerse detectable, incluso después de muchos años de tratamiento, e incluso cuando las pruebas cutáneas se negativizan.

La concentración de anticuerpos IgG específicos del veneno se puede utilizar para confirmar la presencia de niveles protectores después del tratamiento inicial (sobre todo con la ITV para abejas, porque tiene una mayor frecuencia de protección incompleta) y luego para determinar si el nivel de IgG frente al veneno se mantiene adecuadamente con intervalos de mantenimientos más prolongados. Algunos autores alegan que esto es innecesario debido al alto grado de eficacia global del tratamiento. En el análisis validado clínicamente por un laboratorio,

el nivel de IgG frente al veneno se asociaba de forma más constante con protección cuando era mayor de 3µg/ml durante los primeros 4 años de tratamiento de mantenimiento.

Interrupción

Aunque el prospecto del producto recomienda el uso indefinido de la ITV, la pregunta ya no es si la ITV se puede interrumpir, sino cuándo y en qué pacientes. La interrupción de la ITV cuando los resultados de la prueba cutánea con veneno o cuando los niveles de anticuerpos IgE específicos se negativizan ha tenido éxito, pero los resultados de las pruebas solo se negativizan en un pequeño número de pacientes en los primeros 5 años de tratamiento.

Varios estudios han demostrado que un tratamiento de 5 años se asociaba con una mejor supresión de la sensibilidad alérgica y con un riesgo más bajo de recidiva que 3 años de ITV^{1,2,10}. La probabilidad de recidiva era mínima inicialmente, pero aumentaba a los 3-5 años tras la interrupción y no desaparecía durante un período de al menos 13 años de observación. Existe una probabilidad de alrededor del 10% de reacción sistémica con cada picadura después de interrumpir el tratamiento, con un riesgo acumulado de recidiva del 15-20% después de 10 años sin tratamiento (porque las picaduras repetidas aumentan la probabilidad de una reacción). Afortunadamente, la mayoría de las reacciones son leves y mucho menos graves que la reacción previa al tratamiento, pero los pacientes que tenían reacciones muy graves antes de la ITV pueden volver a tener reacciones graves si recidivan después de interrumpir el tratamiento. Las reacciones se han producido incluso en pacientes en quienes los resultados de las pruebas cutáneas con veneno o los análisis de IgE sérica específica se negativizaron.

De forma colectiva, los estudios publicados sobre la interrupción de la ITV sugieren que el tratamiento puede interrumpirse después de 5 años en la mayoría de los pacientes, a excepción de los tratados por alergia a las abejas, los que tuvieron reacciones sistémicas a una inyección o picadura durante la ITV, los que presentan cifras séricas basales elevadas de triptasa y quienes han tenido reacciones muy graves a picaduras antes del tratamiento (cuadro 15-4). La mastocitosis se ha asociado con reacciones mortales a picaduras después de un ciclo de inmunoterapia. La extensión a largo plazo del tratamiento también se puede plantear en los pacientes que no estén dispuestos a aceptar la probabilidad del 10-20% de reacción a una picadura posterior, sobre todo si tienen exposiciones frecuentes, lo que aumenta el riesgo acumulado de reacción sistémica. En estos casos, el tratamiento a intervalos de 12 semanas puede mantener la protección.

Inmunoterapia con hormigas de fuego

La historia natural de la alergia a las hormigas no está tan bien descrita como la de otros himenópteros, pero es claramente necesario aplicar una inmunoterapia eficaz. Aunque se ha descrito que la inmunoterapia con extractos del cuerpo completo de hormigas de fuego importadas es eficaz para prevenir las reacciones sistémicas a las picaduras de estas hormigas, no se han realizado ensayos controlados con placebo. Se ha publicado una revisión sobre los materiales, métodos, pautas y dosis sugeridos para la inmunoterapia con hormigas de fuego⁴. La duración de esta inmunoterapia aún no está clara, porque los intentos de interrupción han dado lugar a recidivas en varios años en una minoría significativa de casos.

ALERGIA A MORDEDURAS DE INSECTOS

Se han descrito pocos casos creíbles de reacciones alérgicas a mordeduras de insectos. La sensibilización a las proteínas de la saliva puede causar una tumefacción local anormal después de las mordeduras de insectos, pero se han descrito muy pocos casos de anafilaxia.

Cuadro 15-4 Consideraciones a la hora de interrumpir la inmunoterapia con veneno

- Gravedad de la reacción sistémica frente a las picaduras
- Elevación de la triptasa sérica basal
- Alergia a la picadura de abejas (apicultores)
- Duración de la inmunoterapia con veneno
- Reacción sistémica durante la ITV (a la inyección o picadura)
- Frecuencia de exposición
- Positividad muy elevada en el análisis sérico o la prueba cutánea para la IgE frente al veneno
- Edad (niño, adulto, anciano)
- Calidad de vida

Triatoma (chinche besucona, chinche picuda)

La causa confirmada más frecuente de reacciones sistémicas a mordeduras de insectos es la chinche besucona (*Triatoma* spp.). Las especies relevantes en EE.UU. se distribuyen por todas las zonas áridas de los estados suroccidentales y California. Los alérgenos son proteínas de las glándulas salivales y presentan escasa reactividad cruzada entre especies. La inmunoterapia con un extracto de glándula salival fue eficaz a la hora de prevenir la anafilaxia por mordeduras de *Triatoma* en un pequeño número de pacientes.

Culicidae (mosquito)

Si se tiene en cuenta la exposición generalizada a los mosquitos y la frecuencia de las mordeduras de mosquito, es destacable que se hayan descrito tan pocos casos de anafilaxia. Cada vez se acepta más el impacto clínico de las reacciones locales extensas a las mordeduras de mosquitos en los niños (síndrome de *skeeter*)¹¹. Por desgracia, los extractos de mosquitos disponibles comercialmente en EE.UU. no tienen una composición ni actividad fiables y no están aprobados para su uso terapéutico.

Los alérgenos principales de los extractos de mosquitos se han identificado y se han preparado alérgenos recombinantes. Estos estudios han demostrado una reactividad cruzada significativa de las principales especies de mosquitos en todo el mundo. La inmunoterapia con extractos de cuerpos completos no ha sido eficaz y no se han realizado estudios de inmunoterapia con alérgenos purificados o recombinantes.

Tabanidae (tábanos)

Las especies de tábanos son moscas de gran tamaño que succionan sangre y provocan mordeduras dolorosas. Tienen una distribución generalizada en áreas rurales y suburbanas. Se han descrito reacciones alérgicas a las mordeduras de tábanos. La posibilidad de utilizar inmunoterapia se ha estudiado poco.

Reacciones alérgicas a otras mordeduras de insectos

Se han descrito casos aislados de reacciones alérgicas a otras mordeduras de insectos. Las pulgas (orden Siphonaptera) son una causa infrecuente de alergia en el ser humano. La reacción observada con más frecuencia a las mordeduras de pulgas en el ser humano es la urticaria papular, una forma de inflamación papular persistente. La reacción suele comenzar en los tobillos y se vuelve generalizada en un período de semanas, a menudo persiste durante meses y se resuelve de forma espontánea.

ALERGIA INHALATORIA A INSECTOS

Las exposiciones respiratorias a antígenos de insectos de exteriores (p. ej., tricópteros, jejenes, quironómidos) o insectos de interiores (p. ej., cucarachas, mariquitas) pueden causar síntomas alérgicos respiratorios. En otros casos, los antígenos de insectos transportados por el aire producen enfermedades ocupacionales. La alergia respiratoria a insectos se describe en otros capítulos.

CONCLUSIONES

Las picaduras de insectos son una causa frecuente de reacciones alérgicas, que oscilan de reacciones locales extensas a anafilaxia potencialmente mortal. Las características clínicas e inmunológicas pueden predecir el riesgo de reacciones graves futuras a las picaduras. Las pruebas cutáneas o séricas para detectar anticuerpos IgE específicos de veneno son útiles para confirmar la sensibilización a alérgenos del veneno. La ITV se recomienda para pacientes con un riesgo moderado-alto de presentar reacciones sistémicas a picaduras en el futuro, pero no se requiere en pacientes con bajo riesgo aunque tengan resultados positivos de IgE frente al veneno. La ITV puede lograr con rapidez una protección clínica completa frente a las reacciones sistémicas a las picaduras en el 75-95% de los pacientes. La ITV puede interrumpirse tras 5 años en la mayoría de los pacientes, pero puede continuarse de forma indefinida en los que tengan un riesgo elevado de recidiva. Una concentración sérica basal elevada predice la gravedad de las reacciones a las

picaduras, las reacciones sistémicas a la ITV, una protección limitada con ITV y la probabilidad de recidiva si se interrumpe la ITV tras 5 años. La anafilaxia por las mordeduras de insectos es infrecuente, pero las reacciones locales extensas pueden ser graves, sobre todo por mordeduras de mosquitos.

Puntos clínicos

- Las reacciones locales extensas no se deben a infección ni a celulitis y no requieren antibióticos.
- La ausencia de habones se asocia con una anafilaxia más grave.
- La hipotensión sin habones sugiere una mastocitosis.
- Los pacientes con síntomas y signos de hipotensión deberían permanecer en decúbito supino hasta que se recuperen (la postura erguida se asocia con muerte súbita).
- Se debe evitar beber de envases de bebidas o con pajitas, pues la avispa *Vespula* puede picar la lengua o la faringe.
- Las abejas siempre pierden su aguijón en la piel, algo que también les ocurre a algunas avispas del género *Vespula*.
- Los niños no siempre se curan de la alergia a las picaduras de insectos. Las personas con reacciones sistémicas leves (cutáneas) tienen solo un 3% de probabilidades de presentar anafilaxia a picaduras futuras, pero los niños que han presentado reacciones más graves tienen hasta un 30% de probabilidades de sufrir otra reacción incluso 10-20 años después.
- La intensidad de la prueba de alergia al veneno (prueba cutánea o análisis sérico) no predice de forma fiable la gravedad de una reacción a una picadura.
- No es necesario realizar pruebas en personas sin antecedentes de reacción sistémica a una picadura, porque más del 20% de los adultos sanos tienen resultados positivos de IgE frente al veneno, pero no presentan un riesgo elevado de anafilaxia a picaduras futuras.
- La ITV proporciona una protección completa en unas semanas.
- La ITV induce una tolerancia duradera en la mayoría de los pacientes tras 5 años de tratamiento.
- La ITV mejora la calidad de vida, pero los inyectores de epinefrina no.

BIBLIOGRAFÍA

1. Golden DBK. Advances in diagnosis and management of insect sting allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111:84-9.
2. Golden DBK. Insect allergy. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, Burks W, editors. *Middleton's allergy: principles and practice*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2014. p. 1260-73.
3. Golden DBK, Moffitt J, Nicklas RA. Joint Task Force on Practice Parameters, et al. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update 2011. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:852-4.
4. Steigelman DA, Freeman TM. Imported fire ant allergy: case presentation and review of incidence, prevalence, diagnosis and current treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111:242-5.
5. Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Norman PS, et al. Outcomes of allergy to insect stings in children with and without venom immunotherapy. *N Engl J Med* 2004;351:668-74.
6. Niedoszytko M, deMonchy JGR, van Doormaal JJ, et al. Mastocytosis and insect venom allergy: diagnosis, safety and efficacy of venom immunotherapy. *Allergy* 2009;64:1237-45.
7. Lerch E, Muller U. Long-term protection after stopping venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:606-12.
8. Oude-Elberink JNG, deMonchy JGR, vanderHeide S, et al. Venom immunotherapy improves health-related quality of life in yellow jacket allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:174-82.
9. Brown SG, Wiese MD, van Eeden P, et al. Ultrarush versus semirush initiation of insect venom immunotherapy: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012;139:162-8.
10. Ozdemir C, Kucuksezer UC, Akdis M, et al. Mechanisms of immunotherapy to wasp and bee venom. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1226-34.
11. Simons FER, Peng Z. Skeeter syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:705-7.

Recursos de internet

Organización/recurso	Dirección de internet
Organizaciones profesionales	
Academia Americana de Pediatría	www.aap.org
Academia Europea de Asma e Inmunología Clínica (EAACI)	www.eaaci.net
Allergy Academy	www.allergyacademy.org
American Academy of Allergy Asthma & Immunology	www.aaaai.org
American Association of Immunologists	www.aai.org
American College of Allergy, Asthma & Immunology	www.acaai.org
American College of Chest Physicians	www.chestnet.org
American College of Physicians	www.acponline.org
American College of Rheumatology	www.rheumatology.org
American Medical Association	www.ama-assn.org
American Thoracic Society	www.thoracic.org
Asia Pacific Association of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (APAAACI)	www.apaaaci.org
Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCIA)	www.allergy.org.au
British Society for Allergy & Clinical Immunology (BSACI)	www.bsaci.org
British Thoracic Society	www.brit-thoracic.org.uk
Canadian Society of Allergy & Clinical Immunology	http://csaci.ca/
Clinical Immunology Society	www.clinimmsoc.org
Global Asthma Association	www.interasma.org
International Eosinophil Society, Inc.	www.eosinophil-society.org
Organización Mundial de Alergia	www.worldallergy.org
Scottish Allergy and Respiratory Academy	http://scottishallergyrespiratoryacademy.org
Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC)	http://www.seaic.org
Agencias gubernamentales	
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios	http://www.agemed.es
Agencia Española de Consumo, Seguridad alimentaria y Nutrición	http://www.aecosan.msssi.gob.es
Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (EE.UU.)	www.cdc.gov
Clinical Trials registry	www.clinicaltrials.gov
Global Initiative for Asthma	www.ginasthma.com
Instituto de Salud Carlos III	http://www.isciii.es
National Heart, Lung, and Blood Institute (EE.UU.)	www.nhlbi.nih.gov
National Institute of Allergy and Infectious Diseases (EE.UU.)	www.niaid.nih.gov
National Institutes of Health (EE.UU.)	www.nih.gov
National Institute of Health Research (Reino Unido)	www.nihr.ac.uk/research/
Organización Mundial de la Salud	www.who.org
U.S. Food and Drug Administration	www.fda.gov
Organizaciones de apoyo no profesionales	
Allergy & Asthma Network/Mothers of Asthmatics	www.aanma.org
Allergy UK	www.allergyuk.org

Organización/recurso	Dirección de internet
American Latex Allergy Association (ALAA) (A.L.E.R.T., Inc.)	www.latexallergyresources.org
American Lung Association	www.lung.org
American Partnership for Eosinophilic Disorders (APFED)	www.apfed.org
Anaphylaxis Campaign (Reino Unido)	www.anaphylaxis.org.uk
Asociación Española de Personas con Alergia a Alimentos y Látex	http://www.aepnaa.org
Asthma and Allergy Foundation of America	www.aafa.org
Asthma UK	www.asthma.org.uk
European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients Associations (EFA)	www.efanet.org
Food Allergy Research & Education (FARE)	www.foodallergy.org
Immune Deficiency Foundation	www.primaryimmune.org
The Mastocytosis Society, Inc. (TMS)	www.tmsforacure.org
Recursos médicos	
Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)	www.whiar.org
American Partnership for Eosinophilic Disorders	http://apfed.org
Asthma and Allergic Disease Management Center	www.aaaai.org
Asthma Prevention Program and Guidelines	www.nhlbi.nih.gov/about/naep/index.htm
British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network Asthma Guideline	www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/asthma/btssign-asthma-guideline-2014/
Clinical Trials	https://clinicaltrials.gov
European Academy of Allergy and Clinical Immunology Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines	http://www.eaaci.org/resources/guidelines/faa-guidelines.html
Guía Española para el Manejo del Asma (Gema 4.0)	http://www.gemasma.com
International Food Information Council Foundation	www.ific.org
MedWatch: The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program (USFDA)	www.fda.gov/medwatch
NLM Literature Searches (PubMed)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
Recuento de pólenes. Comité de aerobiología, SEAIC	www.polenes.com
Recursos científicos	
Allergome Database (moléculas alérgicas)	www.allergome.org
Biocompare Buyer's Guide for Antibodies	www.biocompare.com/antibodies/
Cytokines and Cells Online Pathfinder Encyclopedia (COPE)	http://www.cells-talk.com/
Genetic Association Database	http://geneticassociationdb.nih.gov
Human Cell Differentiation Molecules	http://hcdm.org
IUIS Allergen Nomenclature Subcommittee	www.allergen.org
Mouse Genomic Informatics	www.informatics.jax.org
National Center for Biotechnology Information	www.ncbi.nlm.nih.gov
The International Cell Death Society (ICDS)	www.celldeath-apoptosis.org
Web-based Protein Resources (NCBI)	www.ncbi.nlm.nih.gov/guide/proteins/
Organizaciones acreditativas (EE.UU.)	
Accreditation Council for Graduate Medical Education	www.acgme.org
American Board of Allergy and Immunology	www.abai.org
American Board of Internal Medicine	www.abim.org
American Board of Medical Specialties	www.abms.org
American Board of Pediatrics	www.abp.org